Aus der Chirurgischen Universitätsklinik in Marburg an der Lahn
Direktor: Prof. Dr. med. M. Schwaiger

Pulmonaler Gasaustausch unter Fettinfusion im Tierexperiment

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades in der gesamten Medizin
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Philippsuniversität Marburg an der Lahn

vorgelegt von

Werner Giesübel
aus Oberkirch/Baden

Marburg 1969

Fotodruck: Erich Mauersberger, Marburg

Aus der Chirurgischen Universitätsklinik in Marburg an der Lahn
Direktor: Prof. Dr. med. M. Schwaiger

Pulmonaler Gasaustausch unter Fettinfusion im Tierexperiment

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades in der gesamten Medizin
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Philippsuniversität Marburg an der Lahn

vorgelegt von

Werner Giesübel
aus Oberkirch/Baden

Marburg 1969

Fotodruck: Erich Mauersberger, Marburg

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Angenommen von der Medizinischen Fakultät
der Universität Marburg am 23.1.1969
gedruckt mit Genehmigung der Fakultät
Dekan: Prof. Dr.med. W. Straub
Referent: Priv.Doz. Dr.med. H. Sommerkamp
Correferent: Prof. Dr.med. M. Schwaiger

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen	2
Verzeichnis der Abbildungen und Tabellen	3
1. Einleitung	4
1.1 Historische Übersicht	4
1.2 Problemstellung und Begründung der Arbeit	8
2. Material und Methoden	9
2.1 Versuchsanordnung	9
2.11 Spontanatmungsversuche	9
2.12 Beatmungsversuche	11
2.13 Infusionslösungen und Versuchsablauf	12
2.2 Untersuchungsmethoden	14
2.21 Gasanalysen	14
2.22 Blutgasanalysen	17
2.3 Berechnungen	22
3. Ergebnisse	27
4. Diskussion	50
5. Zusammenfassung	65
6. Literaturverzeichnis	66
Danksagung	76
Lebenslauf	77
Verzeichnis der akademischen Lehrer	78

Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

Hinweissymbole

b = zum Blut gehörig

a = arteriell

v = venös

ć = endkapillar

tot = gesamt

sat = gesättigt, Kapazität

va = venous admixture = venöse Beimischung

s = shunt = Kurzschluß

I = Inspirationsluft

E = Exspirationsluft

A = Alveolarluft

STPD = Standardtemperatur ($0^{\circ}C$), Standarddruck (760Torr), trocken

BTPS = Körpertemperatur, Gasdruck im Organismus, mit Wasserdampf gesättigt

ATPS = Umgebungstemperatur (ambient temp.), Gasdruck der Umgebung, gesättigt

Abkürzungen

R_E = Respiratorischer Quotient in der Exspirationsluft

p_{aO2} = arterieller Sauerstoffdruck (mmHg=Torr)

p_{vCO2} = venöser Kohlensäuredruck (Torr)

p_{AO2} = alveolarer Sauerstoffdruck (Torr)

C_{aO2tot} = arterieller Gesamtsauerstoffgehalt (Vol%)

C_{IN2} = Stickstoffgehalt der Inspirationsluft (Vol%)

C_{O2sat} = Sauerstoffkapazität (Vol%)

S_{aO2} = arterielle Sauerstoffsättigung (%)

pH_a = negativer Logarithmus der Wasserstoffionenkonzentration im art. Blut

Stb = Standardbikarbonat (chemisch gebundene CO_2-Menge in 100 ml Blut bei 40 Torr CO_2-Druck, voller O_2-Sättigung des Hämoglobin und $37^{\circ}C$; mäq/l)

BE = Base Excess = Basenüberschuß (mäq/l)

V_{O2} = Sauerstoffaufnahme (ml/min)

HZV = Herzzeitvolumen (l/min)

AZV = Atemzeitvolumen (l/min) = $\dot{V}_E$

AaD_{O2} = Alveolar-arterielle Sauerstoffdruckdifferenz (Torr)

AVD_{O2} = arterio-venöse Sauerstoffgehaltsdifferenz (Vol%)

V_A/V_b = V_A/Q_c = alveolares Belüftungs-Durchblutungsverhältnis

V_{va}/V_{aor} = Q_s/Q_t = Verhältnis des Kurzschlußblutes zum Herzzeitvolumen

h = Hämatokritwert des Blutes

RR = arterieller Blutdruck in Torr

Verzeichnis der Abbildungen und Tabellen

Abb. 1	Versuchsanordnung bei Spontanatmung	S.10
Abb. 2	Versuchsanordnung bei Beatmung	S.11
Abb. 3	URAS-Eichkurve	S.16
Abb. 4	p_{O2}-Messung mit Platinelektrode	S.20
	a) Polarogramme	S.20
	b) Gas- und Bluteichkurve	S.20
Abb. 5	Schaltschema der Platinelektrode	S.20
Abb. 6	Änderung des Standardbikarbonatgehaltes	S.44
Abb. 7	Alveolar-arterielle O_2-Druckgradienten bei Spontanatmung	S.45
Abb. 8	Shunt und Ventilations-Perfusions-Quotienten bei Spontanatmung	S.45
Abb. 9	Alveolar-arterielle O_2-Druckgradienten bei Beatmung	S.46
Abb.10	Shunt und Ventilations-Perfusions-Quotienten bei Beatmung	S.46
Abb.11	Arterio-venöse Sauerstoffgehaltsdifferenz	S.48

Tab. I	Kontrollinfusionsserie bei Spontanatmung	S.28
Tab.II	Fettinfusionsserie bei Spontanatmung	S.30
Tab.III	Kontrollinfusionsserie bei Beatmung	S.34
Tab.IV	Fettinfusionsserie bei Beatmung	S.36
Tab. V	Fettfraktionen im Plasma	S.41

1. Einleitung

Die parenterale Ernährung ist für viele Schwerkranke oder Schwerverletzte, die auf peroralem Weg nicht mehr ausreichend ernährt werden können, ein wertvolles und oft entscheidendes therapeutisches Hilfsmittel. Wegen seines hohen kalorischen Wertes ist das Fett für eine komplette parenterale Ernährung ein unentbehrlicher Bestandteil. Fettemulsionen für die intravenöse Applikation finden daher in der Klinik in zunehmendem Maße Verwendung. Obwohl die Verträglichkeit der Präparate im allgemeinen gut ist, sind doch vereinzelt Störungen u.a. von seiten der Lunge und des pulmonalen Gasaustausches während oder nach der Infusion beobachtet worden. Diese Tatsache veranlaßte uns, Untersuchungen über den Einfluß von Fettinfusionen auf den Gasaustausch in der Lunge anzustellen.

1.1 Historische Übersicht

In der Literatur sind verschiedene Wege begangen worden, um die Frage nach Wechselbeziehungen zwischen der Lunge und dem Fettstoffwechsel zu klären. Die einfachste Möglichkeit besteht darin, den Blutfettgehalt vor und nach der Lungenpassage beim nüchternen Menschen oder Tier zu messen. Manche Untersucher haben den Blutfettgehalt oder den Fettgehalt der Lunge nach Verabreichung von fettreichen Mahlzeiten gemessen, andere haben verschiedene intravenöse Fettzubereitungen infundiert und danach Fettgehaltsdifferenzen im arteriellen und venösen Blut zu erfassen versucht. Außerdem liegen histologische Untersuchungen der Lunge nach peroraler und parenteraler Fettzufuhr vor: Im Tierexperiment wurde intraoperativ die Mikrozirkulation in der Lunge beobachtet, und schließlich wurden verschiedene Blutgasmessungen nach Fettverabreichung durchgeführt, aus denen man eine Beeinflussung des Lungengasaustausches durch das verabfolgte Fett feststellen wollte.

ROGER und BINET (1921 und 1925) konnten bei Hunden vier Stunden nach einer fettreichen Mahlzeit im Blut des rechten Herzens einen etwa 10% höheren Fettgehalt als im Arterienblut feststellen und folgerten daraus, daß die Lunge die Eigenschaft der

"Lipopexie" habe. MARKOWITZ und MANN (1930) konnten diese Beobachtung allerdings nicht bestätigen; wenn sie nämlich Hunden eine 30%ige Fettmahlzeit verabreichten, konnten sie weder eine Fettvermehrung in der Lunge feststellen, noch wurde ein Unterschied im Fettgehalt des Blutes vor und nach der Lungenpassage gefunden. SCHRADE und Mitarbeiter (1955) fanden später allerdings wieder, daß die Lunge während der Resorptionsphase vorübergehend Fett aufnimmt. Bei Ratten wurde 8 Stunden nach peroraler Olivenölzufuhr eine Zunahme des Lungenfettgehaltes von 20,5% auf 42,7% der Trockensubstanz gemessen. Erst nach 24 Stunden war der Ausgangswert wieder erreicht. Die Autoren hatten die Vorstellung, daß die Lunge wie ein Schwamm wirke, der einen Teil des Nahrungsfettes aufnimmt und später wieder abgibt. KLUGE und SCHMIDT (1958) konnten dagegen wiederum bei Ratten, die mit Triolein über eine Magensonde gefüttert worden waren, im Gesamtfettgehalt der Lungen gegenüber Kontrolltieren keinen signifikanten Unterschied feststellen. HOPPE (1933) hatte früher bereits einen bedeutsamen Einfluß der Lunge auf den Fettstoffwechsel abgelehnt, da er bei nüchternen narkotisierten Tieren eine Gesetzmäßigkeit im Verhalten des Blutfettgehaltes bei der Lungenpassage nicht feststellen konnte.

MANSFELD (1918) führte Untersuchungen des Blut- und Lungenfettgehaltes im Zusammennang mit der Infusion fein verteilter Fette durch und fand, daß im Blut der A. carotis nach der Infusion kaum mehr Spuren des einverleibten Fettes nachweisbar waren und daß noch nach über einer Stunde 40% und mehr des verabreichten Fettes in der Lunge anzutreffen waren. KÖSZEG (1924) fand bei Hunden nach Infusion von Jodipinemulsion den Jdipingehalt des Blutes gegenüber jenem der Lunge verschwindend klein, woraus er schließt, daß ein beträchtlicher Teil der Emulsion in der Lunge gespeichert wird. Um die Möglichkeit von Fettembolien in der Lunge auszuschließen, zeigte er, daß mit Blutplasma vermengte Emulsion unter dem Mikroskop keine Spuren einer Agglutination zeigte. MARKOWITZ und MANN (1930) fanden ebenfalls eine starke Zunahme des Lungenfettgehaltes nach i.v. Zufuhr von Fettemulsionen. Sie war aber nach Ansicht dieser Autoren durch Fettemboliebildung in der Lunge bedingt,

die durch ein Zusammenfließen der Fettkügelchen zustande kommen sollte. Außerdem fand sich freies Fett in den Alveolen und Bronchiolen. BENDER (1956) kommt aufgrund von Messungen freier Fettsäuren im Blut vor und nach der Lungenpassage zu dem Ergebnis, daß der Lunge eine Fettspeicherungsfunktion zukomme, die Aufnahme und Abgabe von Lipoiden in der Lunge sich allerdings innerhalb von wenigen Minuten abspielten.

Histologische Untersuchungen von McKIBBIN u.a. (1945) zeigten Fremdkörpergranulome in Lungen von Hunden, die während längerer Zeit Maisölemulsionen erhalten hatten. Es fanden sich dabei vor allem mit Fett beladene Makrophagen. LERNER u.a. (1949) konnten dagegen bei Hunden, die mehrere Tage bis Wochen Fettemulsionen erhalten hatten, 24 Stunden nach der letzten Infusion autoptisch keine Fettgranulome finden. SHAFIROFF u.a. (1949) konnten bei chirurgischen Patienten, die kombinierte Fettinfusionen erhalten hatten, bei späteren Operationen keine Fettembolien in der Lunge finden. Eine der letzten Untersuchungen über das Schicksal infundierter Fettemulsionen in der Lunge stammt von GIGON u.a. (1966), die ebenfalls nach Fettinfusion in der Lunge keine Fettembolien nachweisen konnten. Anhand von intraoperativ vorgenommenen Lungenbiopsien konnten sie den Weg der Fettpartikel verfolgen, die nacheinander in Endothelzellen von Kapillaren und kleinen Gefäßen, extravasal in Alveolarepithelien und in Granulocyten innerhalb und außerhalb der Gefäße zu finden waren. Aufgrund dieser Befunde kommen die Autoren zu dem Schluß, daß die Lunge eindeutig an der Fettresorption beteiligt sei.

CULLEN und SWANK (1954) fanden bei Hamstern Änderungen in der Blutzirkulation nach fettreichen Mahlzeiten, die in einer vermehrten Adhäsionskraft und Aggregation der Erythrocyten und gelegentlich in Verklumpung der Thrombocyten bestand, wodurch eine Verlangsamung oder sogar ein vollständiges Aufhören der Blutströmung zustande kam. Nach vollständiger Klärung des Serums wurde die Zirkulation wieder normal. Die Autoren vermuten, daß sich auf der Erythrocytenoberfläche durch die Fettinfusion ein Film bilde, der für die Aggregation verantwortlich sei. FRAYSER (1964) konnte an narkotisierten Katzen bei mikroskopi-

scher Beobachtung der Mikrozirkulation der Lunge am eröffneten Thorax unter langsamer Fettinfusion keine offensichtliche Änderung der Blutströmung sehen. Bei drei Tieren führte die schnelle Infusion von 7 ml Lipomul zu massiver Verstopfung von Lungengefäßen sowohl mit Erythrocytenaggregaten als auch mit Fettkügelchen. Diese rasche Infusion führte zum Tod der Tiere.

SHAFIROFF u.a. (1949) beobachteten bei chirurgischen Patienten während der Verabreichung eines kombinierten Fettinfusionspräparates eine Erhöhung des RQ, der O_2-Aufnahme und der CO_2-Abgabe. STUTMANN u.a. (1959) sahen bei Hunden nach Infusion von 1g Fett pro kg Körpergewicht in Dosen von 5 bis 15 ccm/min eine 4%ige Abnahme des arteriellen O_2-Gehaltes und eine Abnahme der O_2-Kapazität. Als Erklärung hierfür stellen sie sich vor, daß das Fett die Erythrocyten umgebe, ihre O_2-Aufnahmefähigkeit beeinträchtige oder mit dem Hb innerhalb der Zelle selbst konkurriere. CAIN (1962a) konnte in Hundeversuchen mit hochdosierten Fettinfusionen keinen Anhalt für die von STUTMANN u.a. (1959) vermutete Diffusionsschranke für O_2 an der Erythrocytenoberfläche finden. Er konnte aber einen anderen bemerkenswerten Befund erheben: Während sich bei der AaD_{O2} nach Fettinfusion verglichen mit dem Ausgangswert keine Änderung zeigte, nahm die AaD_{CO2} um das Dreifache zu. Als Deutung hierfür wird eine Vergrößerung des funktionellen Totraumes bei Abnahme der Kurzschlußdurchblutung angenommen. TALBOT und FRAYSER (1963) haben bei 11 gesunden Versuchspersonen nach Infusion von 500 ml einer 15%igen Baumwollsamenölemulsion eine Abnahme der arteriellen O_2-Sättigung von 96,1% auf 91,9% gefunden. Wenn diese Infusion unter 40% O_2-Atmung verabreicht wurde, stieg die arterielle O_2-Sättigung auf den Ausgangswert an, womit die Sättigungsabnahme bei Luftatmung auf eine Diffusionsstörung oder auf eine Störung des Belüftungs-Durchblutungsverhältnisses zurückzuführen wäre. Weitere Untersuchungen von FRAYSER (1964) an narkotisierten Katzen mit der gleichen 15%-igen Ölemulsion ergaben ebenfalls eine Abnahme der mittleren arteriellen O_2-Sättigung, und zwar von 94% auf 89%. Die O_2-Kapazität änderte sich dabei nicht bedeutend. Zur Erklärung dieses Phänomens wird angenommen, daß eine gewisse Substanz an

der Erythrocytenoberfläche angelagert wird, die den O_2-Aufnahmemechanismus stört.

1.2 Problemstellung und Begründung der Arbeit

Diese Übersicht über Untersuchungen in der Literatur, die sich mit der Rolle der Lunge im Fettstoffwechsel oder mit der Beeinträchtigung des pulmonalen Gasaustausches durch Fettinfusionen befassen, zeigt, daß die Auffassungen nicht einheitlich sind und daß doch von einigen Autoren Wechselbeziehungen negativer Art zwischen Fettinfusion und pulmonalem Gasstoffwechsel gefunden wurden. Wir haben deshalb im Tierexperiment zu überprüfen versucht, ob eine Beeinflussung des Lungengasaustausches durch intravenöse Fettinfusionen regelmäßig und reproduzierbar auftritt und welche Partialfunktionen der Lunge gegebenenfalls davon betroffen werden.

2. Material und Methoden

2.1 Versuchsanordnung

Insgesamt wurden 15 Hunde in einer ersten Untersuchungsreihe von 12 Spontanatmungsversuchen und in einer zweiten Versuchsserie von 13 Beatmungsversuchen untersucht. Es handelte sich um gesunde erwachsene Bastardtiere beiderlei Geschlechts mit einem Gewicht zwischen 8,8 und 17,8 kg. Wenn ein Tier zu mehreren Untersuchungen herangezogen wurde, so betrug der Mindestabstand zwischen Kontroll- und Fettversuch 3 Tage, zwischen zwei Fettversuchen 6 Tage. Die Tiere hatten am Versuchstag weder Flüssigkeit noch Nahrung bekommen. Für die Ermittlung der Menge des Narkosemittels schätzten wir das Gewicht des Tieres zunächst grob ab. Dann versetzten wir es mit einer Dosis von 25 bis 30 mg/kg Körpergewicht Nembutal (Pentobarbital, Fa. Abbot), die in eine Vene des Hinterlaufes injiziert wurde, ohne Prämedikation in Narkose. Dann bestimmten wir das Gewicht mit einer geeichten Personenwaage auf 0,1 kg genau. Darauf wurden die Leistenbeugen und die seitliche Halspartie geschoren. Nach operativer Freilegung der Gefäße einer Halsseite wurde jeweils ein Polyäthylen-Katheter für die Abnahme arterieller Blutproben in die A. carotis bis in die Aorta und ein Katheter für venöse Blutentnahmen und für Infusionen über die Vena jugularis ext. bis in Höhe des rechten Vorhofes geschoben. Im Bedarfsfalle wurden die Gefäße der Leistenbeuge zur erneuten Einführung von Kathetern benutzt. Cerebrale Ausfallserscheinungen oder periphere Extremitätengangrän haben wir bei dieser Technik nie beobachtet. Nach Lagerung des Tieres in Rückenlage auf dem Versuchstisch wurde ein Thermometer in das Rectum eingeführt und während der Versuchsdauer liegen gelassen. Der Blutdruck wurde mittels eines Hg-Manometers direkt über den arteriellen Katheter gemessen. Zu Beginn eines jeden Versuches registrierten wir den Barometerstand und die Umgebungstemperatur.

2.11 Spontanatmungsversuche

Das anfängliche Vorgehen bei dieser ersten Versuchsserie war wie oben beschrieben. Weiterhin wurde ein Trachealtubus mit

einem inneren Durchmesser von 8 bis 10 mm eingeführt, der mit einem aufblasbaren Ballon gegen die Trachealwand abgedichtet war. Wie aus Abb. 1 ersichtlich, atmeten die Tiere über ein Atemventil auf der Einatmungsseite entweder Luft oder ein Gemisch aus 40% Sauerstoff und 60% Stickstoff. Die genaue Zusammensetzung des Gasgemisches war vorher durch Dreifachanalysen nach SCHOLANDER bestimmt worden (s.unten). Um die Bildung von Lungenatelektasen zu verhindern, wurden während des Versuches die Lungen alle 15 bis 20 Min. mittels des Atembeutels einmal max. aufgebläht. Die Ausatmungsluft wurde in einem 10-L Spirometer gesammelt, das 8 bis 10 Mal mit der ausgeatmeten Luft gespült wurde, bevor eine Probe davon analysiert wurde. Die Messungen bei Luftatmung oder Hyperoxieatmung wurden erst nach einer jeweils 30 bis 40 Min. dauernden Äquilibrierungsphase vorgenommen. Gleichzeitig mit der Entnahme der arteriellen Blutproben wurde das Spirometer mit der Exspirationsluft gefüllt und dabei die Atmungskurve auf einer laufenden Trommel (Geschwindigkeit 1200 mm/Min) geschrieben. Damit konnte das Atemminutenvolumen und die Frequenz bestimmt und eine Exspirationsluftprobe zur Analyse mit dem Scholander-Apparat entnommen werden.

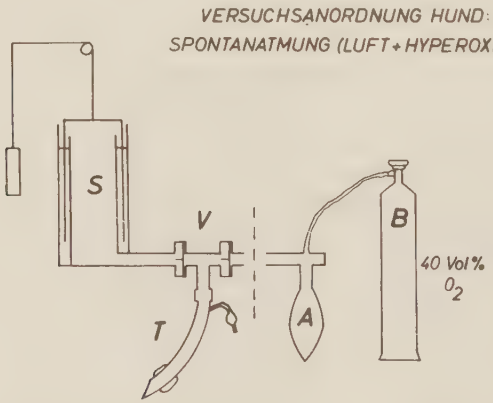

Abb. 1 Versuchsanordnung bei Spontanatmung (Hund) mit Luft und Hyperoxiegemisch. B=Gasgemischbombe, A=Atembeutel, T=Trachealtubus, V=Ventil, S=Spirometer

Luft- und Rectaltemperatur zum Entnahmezeitpunkt wurden für die rechnerischen Korrekturen notiert.

2.12 Beatmungsversuche

Wegen zum Teil schwerer Atelektasenbildung in den abhängigen Lungenpartien bei Spontanatmung trotz regelmäßiger passiver Blähung der Lungen wurde in einer zweiten Versuchsserie auf Beatmung mit positivem Druck übergegangen. Die Vorbereitung der Hunde, das Legen der Gefäßkatheter und die Intubation waren wie bei den obigen Versuchen. Als Beatmungsgerät (Abb.2) diente ein Narkoseapparat vom Typ Spiromat (Fa. Dräger, Lübeck), mit dem Atemfrequenz, Atemvolumen sowie Drucke genau eingestellt werden konnten. Im Prinzip handelt es sich auch bei der Schaltung des Apparates auf Luftatmung um ein Kreissystem, bei dem die ausgeatmete Kohlensäure durch zwei Absorber mit Natronkalk eliminiert wird. Nachteilig ist die fehlende Möglichkeit einer von der Einatmungsluft streng getrennten Exspirationsluftsammlung und die teilweise Beimischung von CO_2-freier, aber hypoxischer Exspirationsluft in den Einatmungstrakt. Dieser Mangel unserer Apparatur bewog

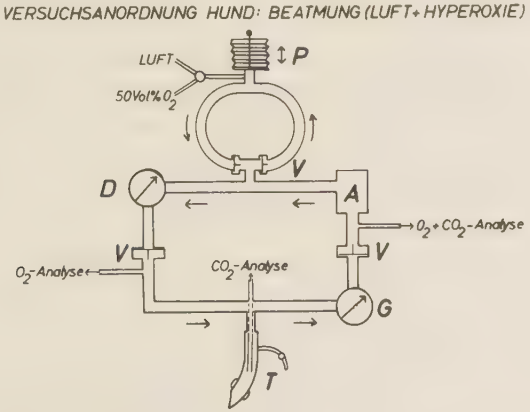

Abb. 2 Versuchsanordnung bei Beatmung mittels eines Narkoseapparates. Die Pfeile zeigen den Atemluftstrom an, P=Pulmomat, V=Ventil, D=Druckmessgerät, T=Trachealtubus, G=Gasuhr, A=Absorber für CO_2. Wechsel von Luftatmung zu Hyperoxie durch 50% O_2-Zufuhr zum Pulmomat

uns, über einen in den Einatmungsschlauch eingeführten langen Katheter kontinuierlich Gas abzusaugen und zu analysieren, um die tatsächlich inspirierte O_2-Konzentration zu erhalten. Auf der Ausatmungsseite wurde Gas nach Durchfluß durch das Volumeter zur Analyse entnommen. Bei den Hyperoxieversuchen wurde 50% Sauerstoff in Stickstoff auf der Einatmungsseite zugeführt, so daß die effektive O_2-Konzentration im Inspirationsschlauch um 40% lag. Da bei Luftatmung infolge der partiellen Rückatmung die inspiratorische O_2-Konzentration nur bei 18 bis 19% lag, führten wir zur Anhebung des alveolaren O_2-Druckes alle Experimente in mäßiger Hyperventilation bei niedriger Atemfrequenz durch. Die damit erreichte bessere Lungenblähung diente gleichzeitig als Prophylaxe gegen die Atelektasenbildung; trotzdem wurde zusätzlich regelmäßig alle 10 bis 15 Minuten eine Maximalblähung der Lungen vorgenommen. Das zeitliche Verhältnis Inspiration:Exspiration betrug stets 1:1,3; die Beatmungsdrucke lagen bei +12 bis 15 cm H_2O und bei -2 bis -4 cm H_2O negativem Exspirationsdruck. Über einen dünnen, in den Trachealtubus eingeführten Polyäthylenschlauch konnte fortlaufend die endexspiratorische CO_2-Konzentration mittels eines Ultrarotabsorptionsschreibers (URAS, Fa. Hartmann u. Braun, Frankfurt/M.) bestimmt werden (s. Abschnitt 2.21). Zur Relaxation während der Beatmungsnarkose diente Succinylcholinchlorid (Pantolax, Fa. ASTA, Brackwede), das als Einleitungsdosis (40-50 mg) i.v. gespritzt wurde und dann in verdünnter Form (100 mg Succinylcholin in 500 ml 5,25% Laevulose) während der Beatmung in einer Dosierung von ca. 50 ml/h als Infusion weiter verabreicht wurde.

2.13 Infusionslösungen und Versuchsablauf

Als Kontrolle zu den Fettinfusionsexperimenten verwendeten wir isotonische Laevuloselösung, die in einer Menge von 7 bis 8 ml/kg maschinell intravenös infundiert wurde. Während der einstündigen Infusionsperiode atmeten die Tiere Luft. Für die Fettversuche verwendeten wir eine im Handel erhältliche Fettemulsion, Intralipid (Fa. Vitrum, Stockholm bzw. Deutsche

KABI GmbH München), die 10 und 20%ig zur Verfügung steht und als Hauptbestandteil Sojaöl enthält. Wir wählten die 10%ige Lösung, die einen Kalorienwert von ca. 1100 Kalorien pro Liter enthält und die wir in einer Menge von 0,7 bis 0,8 g Fett pro kg Körpergewicht oder 7 bis 8 ml der 10%igen Lösung pro kg Körpergewicht infundierten. Die Gesamtmenge wurde innerhalb einer Stunde verabreicht. Um eine genaue Kontrolle der Menge und der Geschwindigkeit des zu infundierenden Materials zu haben, verwendeten wir eine Infusionspumpe Modell UNITA IIb (Fa. Braun, Melsungen), die kontinuierlich in Stufen von 60-90-120-225 und 300 ml/h förderte. Kontrollen des geförderten Flüssigkeitsvolumens im Vergleich zur angegebenen Menge ergaben eine exakte Übereinstimmung.

Bei einigen Spontanatmungsversuchen und Beatmungsversuchen wollten wir zusätzlich zur verabreichten Infusion den Einfluß einer bestehenden schweren Acidose auf den pulmonalen Gasaustausch und die Gastransporteigenschaft des Blutes untersuchen. Wir führten diese Acidose entweder durch intravenöse Gaben von Acetazolamid (Diamox) 250 mg täglich über zwei Tage, letzte Injektion 1 Tag vor dem Experiment, oder durch Infusion von n/3 HCl (50 ml tägl.) während einer flachen Nembutalnarkose herbei.

Bei den ersten Spontanatmungsversuchen verabreichten wir die Kontrollinfusion und die Fettinfusion nacheinander in einem Arbeitsgang, wobei die Kontrolle und der Hauptversuch durch jeweils 20 Minuten Luftatmung und Hyperoxieatmung getrennt waren. Nach einigen Experimenten wurde wegen der erheblichen Neigung zur Acidose in der Nembutalnarkose und der doppelten Flüssigkeitsbelastung eine zeitliche Trennung von Kontroll- und Fettinfusionsversuch von 3 bis 4 Tagen vorgenommen. Das anfängliche Vorgehen während des Versuches wird durch das folgende Schema aufgezeigt:

Versuchsablauf:

1. Luftatmung. Nullwerte gewinnen	Exsp.luft: CO_2, O_2, AZV, Freq. art: p_{O2}, pH, p_{CO2}, h, RR venös: pH, p_{O2} Temp.
2. 20 min Hyperoxie dann:	Exsp.luft: CO_2, O_2, AZV, Freq. art: p_{O2}, pH, p_{CO2}, RR
3. Laevulose 5,25% i.v. 60 min bei Luftatmg.	
4. Luftatmg. Messungen:	Exsp.luft: CO_2, O_2, AZV, Freq. art: p_{O2}, pH, p_{CO2}, h, RR venös: pH, p_{O2} Temp.
5. 20 min Hyperoxie dann:	Exsp.luft: CO_2, O_2, AZV, Freq. art: p_{O2}, pH, p_{CO2}, RR Temp.
6. Intralipid 10% i.v. 60 min bei Luftatmg.	
7. Luftatmg. Messungen:	Exsp.luft: CO_2, O_2, AZV, Freq. art: p_{O2}, pH, p_{CO2}, h,RR venös: p_{O2}, pH Temp.
8. 20 min Hyperoxie dann:	Exsp.luft: CO_2, O_2, AZV, Freq. art: p_{O2}, pH, p_{CO2}, RR Temp.

Später wurde der Kontrollversuch nach 5. beendet und der Hauptversuch nach 3 Tagen bei 4. neu begonnen.

2.2 Untersuchungsmethoden

2.21 Gasanalysen

Für die Untersuchung des pulmonalen Gasaustausches mußte die Exspirationsluft auf ihre O_2- und CO_2-Konzentration sowie die Alveolarluft (= Endexspirationsluft) auf ihre CO_2-Konzentration untersucht werden. Außerdem war das Atemminutenvolumen zu bestimmen. Bei den spontan atmenden Hunden sammelten wir dazu (s. Abschnitt 2.11) die Exspirationsluft in einem 10-L Spirometer, wobei über einen Kymographen die Atemkurve zwecks

anschließender Auswertung geschrieben wurde. Das berechnete Atemminutenvolumen (AMV) konnte dann mit der gemessenen Zimmertemperatur von ATPS- auf BTPS-Werte umgerechnet werden (KOVACH u. Mitarb. 1955). Bei maschineller Beatmung der Tiere lasen wir das AMV an einer in den Exspirationstrakt (s. Abb. 2) geschalteten beheizten Gasuhr ab.

Messungen mit dem Scholander-Apparat

Die volumetrische Analyse der Gaszusammensetzung der Exspirationsluft sowie aller verwendeten Gasgemische auf der Einatmungsseite wurde in Dreifachbestimmungen mit der Scholander-Apparatur durchgeführt. Der mittlere Fehler lag dabei um $\pm$ 0,7%. Die zu analysierenden Gase wurden jeweils mit einer Glasspritze und verlängertem Ansatzstück nach gründlicher Durchspülung dem Spirometer bzw. der Gasgemischbombe entnommen und sofort in die Analysenkammer überführt.

CO_2-Analysen mit dem Ultrarotabsorptionsschreiber

Der URAS wurde nur bei den maschinell beatmeten Hunden verwendet und diente mehrfachem Zweck:

a) Analyse der Endexspirationsluft,
b) Analyse der gesammelten Exspirationsluft,
c) Kontrolle der Inspirationsluft,
d) Weitertransport des Gases zur Pt-Elektrode.

Bei einer Pumpenleistung von 60 l/h wurde über einen dünnen Plastikschlauch, der die gleiche Länge wie der Endotrachealtubus hatte, Endexspirationsluft kontinuierlich aus der Trachea abgesaugt und die angezeigte CO_2-Konzentration auf der Skala entweder direkt abgelesen oder über einen Einfachschreiber (Physioskript, Fa. Hellige, Frankfurt/M.) registriert und dann ausgewertet. Die Anzeigegenauigkeit des URAS wird mit 0,1% Vol angegeben (BARTELS u.a. 1959). Die Richtigkeit der Skalenanzeige überprüften wir mit einer Gasmischpumpe, die bekannte, genaue Gaskonzentrationen abgab: Nach üblicher Eichung des URAS mittels der Eichblende lasen wir die angezeigten Werte nach Vorgabe bekannter Gaskonzentrationen ab und registrierten die Abweichungen. Daraus konnte eine

Korrektureichkurve erstellt werden (s. Abb. 3), mit der wir sämtliche später ermittelten Werte berichtigten.

Die Messung der Exspirationsluft im Ausatemtrakt des Spiromat ergab wellenförmig schwankende CO_2-Werte, bedingt durch die ungenügende Mischung der Exspirationsluft und die Druckschwankungen im System. Zur Herstellung einer gemischten Exspirationsluft schlossen wir daher an den Auslaßstutzen des URAS einen gasdichten 1,5-l Plastikbeutel an, aus dem nach ausreichender Spülung die CO_2- (und O_2-)Konzentration bestimmt wurde. Doppelanalysen ergaben eine sehr gute Übereinstimmung.

Da die Pumpe des URAS ohnehin aus dem Inspirationstrakt des Spiromat Gas zur p_{O2}-Messung entnahm, konnten wir zur Sicherung CO_2-freier Inspirationsluft und ausreichender Leistung der zwei vorgeschalteten Absorber auf der Skala des URAS ablesen, daß keine Kohlensäure in der Inspirationsluft vorhanden war.

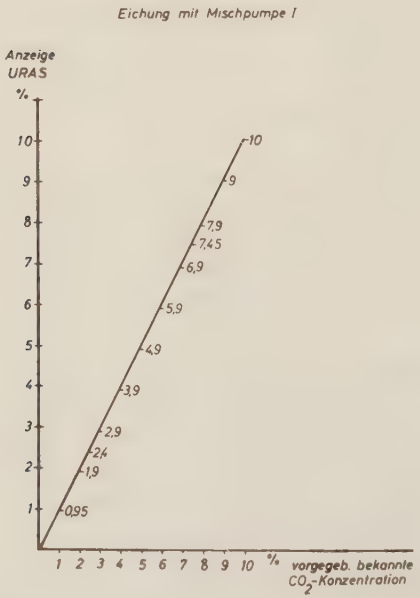

Abb. 3 Eichkurve für den Ultrarotabsorptionsschreiber (URAS) zur CO_2-Konzentrationsbestimmung. Abszisse: vorgegebene CO_2-Konzentration; Ordinate: URAS-Anzeige; Diagonale: ermittelte Korrekturkurve

Die Bestimmung der CO_2-Konzentration im URAS ist eine rein physikalische Messung ohne Veränderung des Meßgases; da außerdem eine Pumpe regulierbarer Leistung im URAS eingebaut ist, machten wir uns diese Faktoren zunutze und verbanden den Auslaßstutzen des URAS über einen Schlauch mit dem Gaszuleitungsschlauch zur Pt-Elektrode. Da die Ausatemluft des Versuchstieres ohnehin mit Wasserdampf gesättigt war und das Gas während der Durchströmung des unter Wasser geführten Schlauches im Thermostatenbad der Pt-Elektrode auf 38°C gebracht wurde, bestanden keine Bedenken gegen dieses Verfahren. Sowohl aus dem Inspirations- wie dem Exspirationstrakt des Narkosegerätes wurde auf diese Weise mittels des URAS Gas zur p_{O2}-Analyse abgepumpt.

2.22 Blutgasanalysen

pH-Messung

Die Wasserstoffionenkonzentration arterieller, venöser und mit Gasgemischen äquilibrierter Blutproben wurde nach SIGGAARD ANDERSEN u. Mitarb.(1960) mit einer auf 38°C thermostatierten Glaselektrode (Typ G 297 A) und Kalomel-Bezugselektrode (Typ K 497) bestimmt, die als Mikro-pH-Apparatur im Meßwagen der Fa. Radiometer (Kopenhagen) installiert waren. Als Puffer dienten in Ampullen abgefüllte Phosphatpuffer (Fa. Radiometer) mit einem pH-Wert von 6,810 und 7,383. Die zur Äquilibrierung der Blutproben verwendeten Gasgemische (ca. 4 und 8% CO_2 in O_2) wurden jeweils mit Dreifachanalysen in der Scholander-Apparatur auf ihren CO_2-Gehalt analysiert.

Aktuelle arterielle oder venöse Blutproben, die in heparinisierten Kapillaren entnommen worden waren, wurden innerhalb weniger Minuten doppelt analysiert. Blutproben, die äquilibriert werden mußten, waren zur Hemmung der Gerinnung mit kleinen Mengen Heparin (Liquemin, Fa. Roche) versetzt worden, und zwar in der Weise, daß der Totraum von 2-ml Rekordspritzen mit Heparin gefüllt war, bevor das Blut in die Spritzen aufgezogen wurde.

Die Meßgenauigkeit unserer Apparatur wurde in früheren Unter-

suchungen (SOMMERKAMP u. BOMKE 1964) mit ±0,002 pH für Plasma-Doppelmessungen und mit ±0,002 pH für Vollblut bestimmt.

(Nomographische) Ermittlung von p_{CO2}, Stb und BE

Nach dem Verfahren von SIGGAARD ANDERSEN, ENGEL, JÖRGENSEN und ASTRUP (ausführliche Darstellung s. S.ANDERSEN, 1964) entnahmen wir die Werte für Standardbikarbonat und Basenüberschuß aus dem Nomogramm von SIGGAARD ANDERSEN, O., und K. ENGEL (1960) und S.ANDERSEN (1962). Der p_{CO2} des arteriellen (über 90% sauerstoffgesättigten) Blutes konnte am Schnittpunkt der mittels der äquilibrierten Proben bestimmten Pufferlinie (pH/log p_{CO2} Linie) des Blutes mit dem aktuellen pH-Wert abgelesen werden.

Der Kohlensäuredruck venöser oder untersättigter Blutproben wurde wie folgt bestimmt:
Mittels des gemessenen Sauerstoffdrucks und aktuellen pH-Wertes der untersättigten Blutprobe wurde aus der Standard-O_2-Dissoziationskurve (BARTELS und HARMS 1959) die Sättigung abgelesen. Aus dem Hämotokrit konnte nomographisch die zugehörige O_2-Kapazität (Van SLYKE u. Mitarb. 1932) bzw. der Hämoglobingehalt ermittelt werden; die Umrechnung von O_2-Kapazität in Hb-Konzentration erfolgt mit der Hüfnerschen Zahl: O_2-Kap./1,34 = Hb-Konz. Nun konnte die Korrektur der Pufferlinie des Blutes (Verschiebung nach rechts im Nomogramm) nach der Formel:
ΔBE_b (mval/L) = +0,3 · (Hb) · (100-O_2-Sättig.)/100
vorgenommen werden. Dann Eingehen in das Nomogramm mit dem aktuellen pH-Wert und Ablesung des venösen bzw. arteriell-untersättigten p_{CO2}.

p_{O2}-Messungen

Prinzip - Allgemeines

Sämtliche Bestimmungen wurden mit der stabilisierten Ganzglaselektrode nach LÜBBERS (GLEICHMANN u. LÜBBERS 1960) vorgenommen, die nach der polarographischen Methode des CLARK-Prinzips konstruiert ist (CLARK 1956): Zwischen eine teflonüberzogene

Platinelektrode und eine Silber-KCl-Bezugselektrode wird eine elektrische Spannung von 0,6 bis 0,7 V gelegt, mit dem negativen Pol am Platin. Die wasserabstoßende, gasdurchlässige Teflonmembran bewirkt, daß nur O_2-Moleküle an der Platinoberfläche reduziert werden können und demzufolge ein Strom zwischen den Elektroden fließt (Reduktionsstrom), der der O_2-Konzentration des analysierten Mediums proportional ist. Dabei ist prinzipiell kein Unterschied, ob gasförmige oder flüssige Substrate untersucht werden.

Meßeinrichtung

In einem auf 38°C thermostatierten Wasserbad waren Elektrode mit Rühreinrichtung, Frittengefäße zur Vorwärmung und Wasserdampfaufsättigung der Eichgase sowie ein Kugeltonometer nach LAUE, Pipetten- und Ringerlösungsaufbewahrungsgefäße installiert. Durch ein T-Stück in der Schlauchleitung zwischen Frittengefäßen und Elektrode konnten Gase (In- und Exspirationsluft) direkt der Elektrode zugeleitet und analysiert werden.

Der Aufbau der Elektrode geschah nach den Vorschriften von LÜBBERS mit Cellophan zwischen Platinoberfläche und der 0,25μ dicken Teflonmembran. Neu aufgebaute Elektroden wurden meist über Nacht bei 0,65 V polarisiert, am nächsten Tag mittels eines Polarogramms (s. Abb. 4a) bei zwei Sauerstoffspannungen geprüft und daraufhin die definitive Polarisationsspannung festgelegt. Als Stromquelle diente eine 1,5 V Trockenbatterie, deren Spannung über einen Drehwiderstand auf den gewünschten Wert gemindert wurde (s. Abb. 5). Ein Spiegelgalvanometer (Typ AL 3, Fa. P.J. Kipp u. Zonen, Delft/Holland) wurde zur Ablesung des Reduktionsstroms benutzt; seine Empfindlichkeit betrug 0,55 - $0{,}35 \cdot 10^{-9}$ A/mm. Gaseichkurven (s. Abb. 4b) bei der ermittelten optimalen Spannung führten wir mit folgenden Eichgemischen durch, die - nach SCHOLANDER analysiert - in 40-l Bomben liegend aufbewahrt wurden:

4,98% O_2, 5,64% CO_2 Rest N_2
15,40% " , 5,58% " "
25,67% " , 4,95% " "

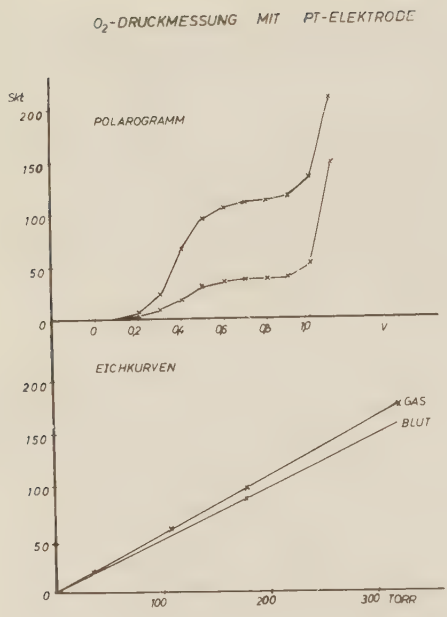

Abb. 4 p_{O2}-Messung mit Platinelektrode
a) Polarogramme (Stromspannungskurven) bei verschiedenen O_2-Drucken. Die Spannung, bei welcher der Diffusionsgrenzstrom u. damit die charakteristische Sauerstoffstufe erreicht wird (Polarisationsspannung), liegt bei 600 bis 800 mV. Sie wird als Betriebsspannung an d. Elektrode angelegt. Abszisse: Angabe in Volt; Ordinate: Skalenteile des Galvanometers.
b) Stromstärke in Abhängigkeit vom O_2-Druck von Gasgemischproben (Gaseichkurve) u. von Blutproben, die mit einem Gasgemisch im Kugeltonometer äquilibriert worden waren (Bluteichkurve). Die Bluteichkurve zeigt eine gute Annäherung an d. Gaseichkurve. Abszisse: O_2-Druck in Torr; Ordinate: Galvanometeranzeige

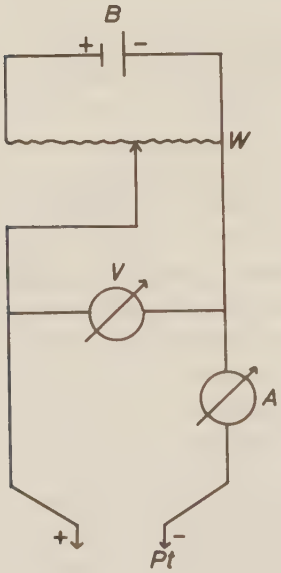

Abb. 5 Meßkreis zur polarographischen Messung des Sauerstoffdruckes. Mit d. Spannungsquelle B wird d. Polarisationsspannung V erzeugt, die an dem Widerstand W abgegriffen werden kann. Die Polarisationsspannung wird an d. polarographische Meßzelle gelegt, welche aus Platinelektrode (Pt), Elektrolyt u. Bezugselektrode (Ag/Ag Cl) besteht. Den jeweils fließenden Reduktions-Strom zeigt das Instrument A an, die Größe der Polarisationsspannung zeigt das Voltmeter V an. Die neg. Spannung liegt an der Pt-Elektrode

Die für Hyperoxieversuche verwendeten Gasgemische (40 bis 50% O_2, Rest N_2) wurden in 10-l Bomben jeweils nach SCHOLANDER analysiert und ergaben mit der p_{O2}-Messung jeweils einen Eichpunkt auf der Eichgeraden zur Auswertung der Hyperoxie-Analysen.

Nach Erstellung der Gaseichkurve konnte die Blut-Eichkurve (s. Abb. 4b) durch Messung einer Blutprobe des betreffenden Tieres festgelegt werden, die 20 min. im Kugeltonometer mit einem Gasgemisch (meist 25% O_2) äquilibriert worden war. Die Ablesung der Galvanometeranzeige erfolgte 60 sec. nach Einfüllen der Probe. Bei den meisten Elektroden war der Nullpunktdurchgang der Eichkurve gewährleistet; kleine Leckströme bis 2% der Skala wurden in Kauf genommen. Bei deutlicher Änderung der Elektrodencharakteristik während eines oder mehrerer Experimente wurde die Elektrode neu zusammengebaut. Länger als 3 Versuchstage wurde keine Elektrode benutzt.

Aktuelle Blutproben wurden unmittelbar nach Entnahme (in Rekordspritzen, deren Totraum mit Heparin gefüllt war) gemessen, um den Spannungsabfall klein zu halten, der besonders bei hohen O_2-Drucken durch Zeitverluste zwischen Entnahme und Messung zu erheblichen Fehlern führen kann (GLEICHMANN u. LÜBBERS 1960).

Meßgenauigkeit und Kritik der Methodik

Die Reproduzierbarkeit von Gaseichkurven nach ausreichender Polarisierung einer Elektrode erwies sich innerhalb einer Versuchsserie als ausgezeichnet. Gaseichkurven der gleichen Elektrode an mehreren Tagen zeigten eine Empfindlichkeitszunahme, jedoch häufig auch ein Anwachsen des Leckstroms, besonders wenn die Elektrodeneinrichtung während der ganzen Zeit unter Spannung stand. Korrekt gebaute Elektroden zeigten jeweils identische Eichkurven, so daß ein fehlerhafter Elektrodenaufbau bereits aus der abweichenden Eichkurve erkannt werden konnte.

Blut-Doppelmessungen ergaben einen mittleren Fehler von

±2,5%. Die Abweichung der Bluteichkurve von der Gaseichkurve betrug im Mittel 13,5% des Ausschlages und bewies damit einen mittelmäßigen Rühreffekt.

2.3 Berechnung der Größen des pulmonalen Gasaustausches

1. Ventilationsgrößen

Wie unter Abschnitt 2.11 beschrieben, wurde die Exspirationsluft bei den spontan atmenden Hunden über ein Atemventil in einem 10-l Spirometer gesammelt und dabei die Atemkurve kymographisch registriert. Bei bekannter Laufgeschwindigkeit der Trommel und geprüfter Hubhöhe der Spirometerglocke pro Volumen konnte anschließend das Atemminutenvolumen (AZV) berechnet werden. Dieses wurde von ATPS auf BTPS mit den Faktoren von KOVACH und Mitarb. (1955) korrigiert.

Bei den Beatmungsversuchen war eine Registrierung der Exspirationsvolumina technisch nicht einwandfrei möglich, so daß wir die Werte lediglich als grobe Kontrolle der Ventilation benutzten.

2. Exspirationsluft

Alle O_2- und CO_2-Konzentrationen in der Exspirations- (und Alveolar-) luft, die über SCHOLANDER-, URAS- oder p_{O2}-Analyse gewonnen worden waren, sind zunächst in Vol% angegeben. Bei Umrechnung in Drucke wurde jeweils, um auf Körpertemperatur zu beziehen, mit Barometerdruck minus Wasserdampfspannung bei der jeweiligen Tiertemperatur gerechnet.

$$\text{Partialdruck des Gases} = \frac{\text{Barometeranzeige} - pH_2O}{100} \cdot \text{Vol\%}$$

a) RQ-Berechnung

Für die Berechnung des alveolaren O_2-Druckes war die Bestimmung des RQ eine unbedingte Voraussetzung. Dieser konnte einmal aus den Gaskonzentrationen der Exspirationsluft ermittelt werden (R_E):

$$R_E = \frac{C_E CO_2}{C_I O_2 \cdot \frac{C_{EN2}}{C_{IN2}} - C_{EO2}}$$

(BARTELS u. Mitarb. 19

Im steady state muß der RQ des Blutes mit dem R_E und dem R_A identisch sein. Wir berechneten vergleichsweise den R_b nach der Formel

$$R_b = \frac{C_{\bar{v}CO2\ tot} - C_{aCO2\ tot}}{C_{aO2\ tot} - C_{\bar{v}O2\ tot}}$$ (HAAB u. Mitarb. 1964)

oder über das Nomogramm von DILL u. Mitarb. (1937).
Die Übereinstimmung des R_E mit dem R_b war jedoch meist unbefriedigend, da bei den laufenden Verschiebungen im Säure-Basengleichgewicht und der Ventilation kein steady state erreicht wurde. Zur Berechnung des p_{AO2} verwendeten wir daher fast ausschließlich den R_E.

3. Blutgasanalysen

a) Temperaturkorrektur
Da alle pH- und p_{O2}-Messungen bei 38°C vorgenommen worden waren, mußten sie anschließend auf Körpertemperatur des Versuchstieres umgerechnet werden. Unter Verwendung des Blood Gas Calculator nach SEVERINGHAUS (Fa. Radiometer, Kopenhagen) korrigierten wir die Meßwerte wie folgt:
p_H-Werte mit dem korrigierten ROSENTHAL-Faktor (1948) nach ADAMSON u. Mitarb. (1964).

$$\frac{\Delta pH}{\Delta T} = 0{,}0146 - 0{,}0065\ (7{,}4 - pH38^{\circ}) - 0{,}00003\ BE,$$

p_{O2}-Werte nach der Gleichung $\Delta \log p_{O2} = 0{,}031\ \Delta T$ für die Korrektur der Werte bei Luftatmung. Bei Hyperoxiemessungen wurden die Korrekturen mit den Faktoren nach HEDLEY-WHYTE und LAVER (1964) vorgenommen.

p_{CO2}-Werte wurden nach den von BRADLEY u. Mitarb. (1956) sowie NUNN u. Mitarb. (1965a) geprüften Korrekturen wie folgt berichtigt:

$$\Delta pH = \Delta pK' + \Delta \log HCO_3^- - \Delta \log S - \Delta \log p_{CO2}$$

b) Sättigung, O_2-Gehalt, O_2-Kapazität
Wir berechneten die O_2-Sättigung des arteriellen und venösen Blutes aus den Meßwerten von pH, p_{O2}, BE und Körpertemperatur unter Verwendung der Standard-O_2-Dissoziationskurve (DILL u. Mitarb.(1932), PAPPENHEIMER (1944), BARTELS u. HARMS (1959),

BARTELS u. Mitarb. (1961)) bzw. des Blood Gas Calculator. Die zugrunde liegende Gleichung für den BOHR-Effekt lautet:

$\Delta \log p_{O2} = -0{,}48\,\Delta pH + 0{,}0013\,\Delta P.B.$

Die O_2-Kapazität erhielten wir über den Hämatokrit (Mittelwert der Doppelbestimmungen aus venösem und arteriellem Blut) aus dem Nomogramm von Van SLYKE u. Mitarb. (1932).
Der O_2-Gehalt ($C_{bO2\ tot}$) berechnet sich wie folgt:

O_2-Kapaz. $\cdot$ $S_{O2}/100 + 0{,}0031 \cdot p_{O2}$

4. Berechnung des p_{AO2}

Als kritische Größe für die Berechnung der AaD_{O2} und des Shunts gilt die Ermittlung des p_{AO2}, der auf direktem Wege nicht ausreichend genau gemessen werden kann.

Seine Berechnung hängt daher von der Genauigkeit der Exspirationsluftanalysen ab (R_E). Da bei unseren Experimenten oft R_E-Werte über 1 auftraten (Hyperventilation, Acidose), verwendeten wir zur Vereinfachung des Rechenganges die Formel:

$$p_{AO2} = p_{IO2} - p_{ACO2}\ (C_{IO2} + \frac{1 - C_{IO2}}{R_E})$$ (COMROE u.a. 1964).

Für den inspiratorischen O_2-Gehalt wurden die gemessenen O_2-Konzentrationen/100 eingesetzt, der R_E wie unter 2a beschrieben. Bei den beatmeten Hunden setzten wir den gemessenen p_{ACO2} in die Gleichung ein, bei den spontan atmenden Hunden, bei denen nur in Einzelfällen der p_{ACO2} direkt gemessen wurde, den Wert:
p_{aCO2} - 5,0 (Mittelwert der AaD_{CO2} bei beiden Hundeserien).

5. Alveolar-arterielle Druckgradienten

Die AaD_{O2} und AaD_{CO2} wurden durch Subtraktion der arteriellen (auf BT korrigierten) von den alveolaren O_2-Drucken bzw. durch Subtraktion der alveolaren von den arteriellen CO_2-Drucken erhalten.

6. RAHN-FENN-Diagramm

Eine anschauliche Möglichkeit für einen Überblick über die einzelnen gas- und blutanalytischen Daten bietet das Diagramm

Fortsetzung Tab. II

	Hund Nr.16, 13,2 kg			Hund Nr.17, 10,9 kg				
	L	H	Inf.	L	H	L	H	Inf.	L	H
p_{IO2}	146,0	285,4		146,0	285,4	148,4	289,4		148,4	289,4
R_E	0,8	0,8		0,74	0,74	0,76	0,76		0,87	0,87
p_{AO2}	92,8	238,1		93,8	223,4	93,6	232,0		104,9	247,1
p_{aO2}	80,0	212,0		61,3	193,0	88,0	207,0		88,0	195,0
p_{aCO2}	49,4	46,2		46,3	56,8	46,2	56,7		47,0	38,3
h	-	-		42,0	-	49,5	-		49,0	-
C_{O2sat}	-	-		19,5	-	23,0	-		22,8	-
S_{aO2}	95,0	100		87,4	100	95,5	100		95,5	100
S_{vO2}	74,3	-		79,6	-	81,6	-		81,7	-
pH_a	7,318	7,339		7,262	7,238	7,315	7,240		7,305	7,350
pH_v	7,307	-		7,261	-	7,301	-		7,327	-
p_{vO2}	43,6	-		51,0	-	55,3	-		51,4	-
Stb	22,5	22,4		18,4	20,3	21,5	20,0		21,4	20,4
BE	-1,8	-2,0		-7,3	-4,8	-3,0	-5,2		-4,1	-4,6
AZV	1,93	1,95		1,47	3,32	2,35	1,81		3,40	3,20
V_{O2}	60	-		76	-	66	-		71	-
HZV	1,44	-		4,85	-	2,33	-		2,17	-
AaD_{O2}	12,8	26,1		32,5	30,4	5,6	25,0		16,9	52,1
AVD_{O2}	4,16	-		1,57	-	2,83	-		3,27	-
V_A/V_b	0,64	-		0,25	-	0,42	-		0,63	-
V_{va}/V_{aor}	-	2,0		-	6,0	-	2,7		-	4,9
RR	134	136		140	150	126	110		110	-

Tab.III Hundeversuche bei Beatmung, Kontrollinfusion

	Hund Nr.19, 14,2 kg, Acidose					Hund Nr.23, 14,9 kg				
	L	H	Inf.	L	H	L	H	Inf.	L	H
p_{IO2}	136,0	268,0		139,0	208,0	120,0	316,0		136,0	317,0
R_E	1,11	1,15		1,55	1,03	1,08	1,08		0,96	0,96
p_{AO2}	112,2	241,8		120,4	186,5	87,1	286,5		105,3	287,9
p_{aO2}	77,6	219,0		82,2	105,0	84,0	184,4		95,5	199,0
p_{aCO2}	28,0	22,7		28,5	22,8	34,9	30,9		33,0	31,5
p_{ACO2}	25,9	23,5		25,9	22,4	35,3	30,8		29,4	28,4
h	-	-		55,5	-	45	45		45	46,5
C_{O2sat}	27	-		25,7	-	21,1	20,8		20,8	21,7
S_{aO2}	92,5	100		93,6	96,9	94,4	100		95,6	100
S_{vO2}	81,5	76		82,9	88,8	80,5	91,0		78,9	82,5
pH_a	7,241	7,300		7,252	7,300	7,340	7,378		7,314	7,342
pH_v	7,195	7,217		7,256	7,271	7,309	7,348		7,297	7,340
p_{vO2}	58,3	52,2		57,3	66,3	54,9	73,8		56,6	51,2
Stb	13,3	14,7		14,1	14,4	18,7	20,0		18,0	19,0
BE	-14,8	-13,3		-14,0	-13,8	-6,7	-5,3		-8,0	-6,8
AZV	2,0	3,5		2,5	3,8	2,0	3,0		3,5	3,6
AaD_{O2}	34,6	22,8		38,2	81,5	3,1	102,1		5,8	88,9
AaD_{CO2}	2,1	-0,8		2,6	0,4	-0,4	0,1		3,6	3,1
AVD_{O2}	-	3,05		2,83	2,21	2,99	2,22		3,63	4,22
V_A/V_b	1,12	2,93		1,46	0,87	0,79	0,59		1,02	1,23
V_{va}/V_{aor}	-	1,0		-	7,7	-	12,7		-	6,1
RR	40	44		90	40	114	100		114	122

Fortsetzung Tab.III

	Hund Nr.24, 12,9 kg			Hund Nr.27, 12,4 kg				
	L	H	Inf.	L	H	L	H	Inf.	L	H
p_{IO2}	136,1	289,0		131,6	298,5	127,0	301,0		133,0	310,0
R_E	1,12	1,12		1,12	1,12	0,97	0,97		1,21	1,21
p_{AO2}	113,7	266,5		109,8	278,8	100,0	275,8		112,7	288,1
p_{aO2}	105,0	229,0		108,0	196,0	94,0	232,0		103,0	227,0
p_{aCO2}	27,3	26,5		26,0	24,7	30,3	29,2		25,3	21,2
p_{ACO2}	24,5	24,0		23,9	21,0	26,4	24,7		23,6	22,2
h	34	34		37,5	39	45,5	48		50,5	53
C_{O2sat}	15,8	15,7		17,6	18,1	21,3	22,1		23,4	25,2
S_{aO2}	97,1	100		97,0	100	97,3	100		97,2	100
S_{vO2}	64,3	73,5		71,5	62,5	91,2	95,5		87,6	96,2
pH_a	7,419	7,440		7,367	7,374	7,412	7,416		7,287	7,367
pH_v	7,405	7,316		7,340	7,308	7,379	7,393		7,270	7,342
p_{vO2}	38,1	49,2		45,8	40,8	66,1	77,1		59,2	86,0
Stb	19,9	20,2		17,7	17,6	21,2	20,8		14,2	17,8
BE	-5,1	-4,8		-8,4	-8,5	-3,6	-4,2		-13,5	-8,7
AZV	2,6	2,5		2,8	2,9	2,45	1,75		2,1	2,1
AaD_{O2}	8,7	37,5		1,8	82,8	6,0	43,8		9,7	11,1
AaD_{CO2}	2,8	2,5		2,1	3,7	3,9	4,5		1,7	-1,0
AVD_{O2}	5,38	4,72		4,7	7,27	1,39	1,48		2,39	1,55
V_A/V_b	2,14	1,9		1,9	3,34	0,45	0,5		1,59	0,73
V_{va}/V_{aor}	-	2,4		-	3,4	-	8,2		-	2,2
RR	84	88		94	64	140	135		68	70

Tab.IV Hundeversuche bei Beatmung, Fettinfusion

	Hund Nr.21, 11,6 kg					Hund Nr.21, 10,2 kg, Acidose (Diamox)				
	L	H	Inf.	L	H	L	H	Inf.	L	H
p_{IO2}	132,3	302,3		130,7	325,4	123,5	282,0		124,7	289,0
R_E	1,27	1,27		1,27	1,27	1,15	1,15		1,25	1,25
p_{AO2}	109,4	278,3		109,9	302,1	97,8	255,1		97,5	260,9
p_{aO2}	81,2	220,0		83,0	221,0	78,8	215,0		78,8	187,0
p_{aCO2}	35,2	32,7		31,0	30,9	34,9	31,0		28,8	36,3
p_{ACO2}	27,7	27,3		25,2	26,3	28,8	29,1		32,5	31,8
h	-	35,5		43	39	51	52,5		48	45,5
C_{O2sat}	-	16,5		20,5	18,1	23,7	24,5		22,4	21,3
S_{aO2}	96,2	100		96,1	100	93,2	100		91,8	100
S_{vO2}	78,3	86,4		80,5	74,2	63,7	78,4		64,2	66,0
pH_a	7,412	7,412		7,371	7,348	7,268	7,278		7,186	7,158
pH_v	7,408	7,382		7,391	7,235	7,218	7,220		7,148	7,110
p_{vO2}	42,3	51,9		44,4	46,4	41,3	53,2		44,3	54,2
Stb	22,5	21,5		19,0	28,1	16,0	15,5		12,6	13,0
BE	-1,7	-3,6		-6,4	-7,7	-10,0	-11,3		-16,8	-15,9
AZV	2,4	2,9		2,9	2,4	1,7	1,9		1,7	1,9
AaD_{O2}	28,2	56,3		26,9	81,1	19,0	40,1		18,7	73,9
AaD_{CO2}	7,5	5,4		5,8	4,6	6,1	1,9		-3,7	4,5
AVD_{O2}	-	2,78		3,32	5,25	7,11	5,81		6,30	6,11
V_A/V_b	0,98	1,11		1,44	2,19	2,44	1,98		3,02	2,08
V_{va}/V_{aor}	-	6,0		-	4,5	-	2,1		-	2,9
RR	114	106		82	-	78	84		88	104

Fortsetzung Tab. IV

	Hund Nr.22, 9,4 kg			Hund Nr.23, 17,1 kg				
	L	H	Inf.	L	H	L	H	Inf.	L	H
p_{IO2}	125,0	280,0		130,0	297,0	124,6	286,2		129,0	298,8
R_E	1,18	1,18		1,2	1,2	1,64	1,64		0,96	0,96
p_{AO2}	100,0	254,0		106,5	271,8	102,7	262,0		95,7	265,1
p_{aO2}	91,7	237,5		99,7	252	82,0	183,8		63,0	175,0
p_{aCO2}	32,1	26,4		28,2	27,9	36,5	37,5		35,0	36,2
p_{ACO2}	28,6	28,6		27,2	27,9	32,2	31,5		32,2	32,9
h	46,5	46,5		48,5	47,0	40	40,5		46,5	45
C_{O2sat}	21,6	21,6		22,6	21,9	18,5	18,8		21,7	20,9
S_{aO2}	96,6	100		96,8	100	95,8	100		90,4	100
S_{vO2}	70,9	71,9		60,0	73,5	82,5	90,7		74,8	84,8
pH_a	7,363	7,402		7,354	7,377	7,340	7,320		7,324	7,307
pH_v	7,342	7,331		7,317	7,332	7,333	7,320		7,322	7,282
p_{vO2}	40,5	42,4		36,4	44,1	49,2	63,3		43,4	55,2
Stb	19,0	18,9		17,7	18,6	19,5	19,0		18,0	18,0
BE	-6,2	-6,7		-8,3	-7,2	-5,7	-6,4		-7,8	-7,8
AZV	1,3	1,2		1,2	1,1	2,1	-		2,5	2,5
AaD_{O2}	8,3	16,5		6,8	19,8	20,7	78,2		32,7	90,1
AaD_{CO2}	3,5	-2,2		1,0	0,0	4,3	6,0		2,8	3,3
AVD_{O2}	5,7	6,69		8,53	6,44	2,56	2,12		3,45	3,62
V_A/V_b	2,03	2,38		3,25	2,39	1,12	0,95		1,03	1,05
V_{va}/V_{aor}	0,44	0,8		0,24	0,9	-	10,3		-	10,2
RR	130	136		88	110	130	140		112	112

Fortsetzung Tab.IV

	Hund Nr.24, 14,6 kg					Hund Nr.25, 9,7 kg, Acidose				
	L	H	Inf.	L	H	L	H	Inf.	L	H
p_{IO2}	131,1	305,0		131,0	305,0	127,8	304,0		127,8	303,5
R_E	1,17	1,17		1,04	1,04	0,88	0,88		1,12	1,12
p_{AO2}	107,5	282,1		105,4	279,9	97,8	272,4		97,5	274,6
p_{aO2}	97,0	222,0		83,0	149,5	74,5	210,0		74,5	220,0
p_{aCO2}	31,1	29,0		30,1	32,1	32,7	33,7		34,5	31,6
p_{ACO2}	26,8	25,0		26,4	25,7	27,0	29,4		33,2	31,8
h	39	37		44	47	43	46		46	44
C_{O2sat}	18,6	17,2		20,6	21,7	19,9	21,2		21,4	20,1
S_{aO2}	97,1	100		95,2	100	91,0	100		90,4	100
S_{vO2}	74,0	80,2		72,5	69,5	62,7	84,0		60,0	71,2
pH_a	7,421	7,448		7,375	7,328	7,240	7,233		7,230	7,269
pH_v	7,397	7,387		7,369	7,304	7,206	7,192		7,189	7,204
p_{vO2}	42,1	48,1		42,9	43,4	42,3	64,0		41,5	50,7
Stb	21,8	22,0		19,3	18,2	14,9	14,9		14,7	15,9
BE	-2,8	-2,4		-6,1	-7,8	-12,4	-12,4		-13,0	-11,5
AZV	1,6	1,9		2,1	2,0	1,3	1,3		1,75	1,85
AaD_{O2}	10,5	60,1		22,4	130,4	23,3	62,4		23,0	54,6
AaD_{CO2}	4,3	4,0		3,7	6,4	5,7	4,3		1,3	-0,2
AVD_{O2}	4,48	3,94		4,79	6,98	5,71	3,85		6,58	6,32
V_A/V_b	1,69	1,59		1,63	2,72	1,62	0,99		1,91	1,9
V_{va}/V_{aor}	-	8,7		-	5,5	-	4,8		-	3,7
RR	98	98		82	68	70	80		70	82

Fortsetzung Tab.IV

	Hund Nr.26, 10,1 kg					Hund Nr.28, 9,2 kg				
	L	H	Inf.	L	H	L	H	Inf.	L	H
p_{IO2}	128,0	298,0		128,0	304,5	131,9	308,0		132,5	294,0
R_E	1,13	1,13		0,78	0,78	0,84	0,84		0,78	0,78
p_{AO2}	102,8	272,7		98,6	278,0	100,3	281,1		99,8	263,0
p_{aO2}	109,5	229,0		99,0	257,0	95,0	235,0		84,5	249,0
p_{aCO2}	33,1	32,4		27,3	27,6	33,2	29,8		30,5	33,7
p_{ACO2}	27,8	27,1		23,9	22,9	27,4	24,3		29,2	28,5
h	45,5	48,5		52,5	51	39,5	37		40	46
C_{O2sat}	21,1	22,4		24,3	23,6	18,4	17,2		18,6	21,4
S_{aO2}	97,9	100		97,5	100	97,7	100		96,4	100
S_{vO2}	91,5	93,0		82,8	80,0	80,5	80,0		76,5	85,2
pH_a	7,362	7,384		7,358	7,349	7,440	7,441		7,322	7,323
pH_v	7,379	7,369		7,346	7,334	7,418	7,407		7,308	7,276
p_{vO2}	59,8	65,2		47,3	45,0	42,0	43,2		41,4	52,0
Stb	19,6	20,3		16,3	17,5	23,5	22,2		16,6	17,8
BE	-5,8	-4,8		-10,0	-9,0	-0,3	-2,3		-9,5	-8,0
AZV	1,9	1,2		1,3	1,3	1,2	0,8		-	-
AaD_{O2}	-	43,7		-	21,0	5,3	46,1		15,3	14,0
AaD_{CO2}	5,3	5,3		3,4	4,7	5,8	5,5		1,3	5,2
AVD_{O2}	1,51	2,09		3,70	5,38	3,35	4,03		3,81	3,79
V_A/V_b	0,53	0,75		1,07	1,62	0,88	1,2		0,95	0,96
V_{va}/V_{aor}	-	6,4		-	1,2	-	6,6		-	1,2
RR	126	130		80	70	130	130		35	60

Fortsetzung Tab.IV

Hund Nr.28, 8,8 kg, Acidose

	L	H	Inf.	L	H
p_{IO2}	132,5	291,0		133,0	294,5
R_E	1,22	1,22		1,24	1,24
p_{AO2}	110,2	267,3		108,4	270,9
p_{aO2}	94,5	250,5		96,0	244,0
p_{aCO2}	31,6	22,0		-	24,0
p_{ACO2}	26,1	26,5		-	26,5
h	50	53		54,5	56
C_{O2sat}	23,2	24,5		25,4	26,0
S_{aO2}	96,3	100		95,2	100
S_{vO2}	72,9	77,4		68,1	74,8
pH_a	7,325	7,385		7,209	7,357
pH_v	7,294	7,290		7,195	7,278
p_{vO2}	45,3	49,0		46,0	47
Stb	17,9	16,3		-	16,5
BE	-8,1	-10,2		-	-10,3
AZV	1,1	1,3		0,95	0,8
AaD_{O2}	15,7	16,8		12,4	26,9
AaD_{CO2}	5,5	-4,5		-	-2,5
AVD_{O2}	5,59	5,17		7,06	7,16
V_A/V_b	2,25	2,45		2,59	2,89
V_{va}/V_{aor}	-	0,8		-	1,2
RR	104	105		94	120

Tab.V

Fettfraktionen im Plasma (mg %)

	Gesamtlipoide	Esterfettsäuren	Gesamtcholesterin	Lipoid-Phosphor
vor Fett-infusion	$\bar{x}$ = 746,5 S = ±278 n = 17	$\bar{x}$ = 327,5 S = ±156,0 n = 17	$\bar{x}$ = 217,4 S = ±112,0 n = 12	$\bar{x}$ = 16,06 S = ±4,4 n = 5
nach	$\bar{x}$ = 2005,0 S = ±564 n = 17	$\bar{x}$ = 1409,0 S = ±390 n = 17	$\bar{x}$ = 292,3 S = ±108 n = 12	$\bar{x}$ = 20,95 S = ±6,2 n = 5
vor Laevulose-infusion	$\bar{x}$ = 878,5 S = ±428 n = 6	$\bar{x}$ = 468,0 S = ±210 n = 6	$\bar{x}$ = 327,2 S = ±147 n = 5	$\bar{x}$ = 12,1 n = 2
nach	$\bar{x}$ = 833,0 S = ±422 n = 6	$\bar{x}$ = 410,0 S = ±230,0 n = 6	$\bar{x}$ = 338,2 S = ±140 n = 5	$\bar{x}$ = 11,2 n = 2

Die wichtigsten Meßwerte und die errechneten Werte aus allen Versuchen sind in den Tabellen I bis V zusammengestellt. Es wurden dabei die Spontanatmungsversuche von den Beatmungsversuchen getrennt und in jeder dieser Gruppen die Kontrollversuche (Laevuloseinfusion) den Hauptversuchen (Fettinfusion) gegenübergestellt. Die Spontanatmungsserie besteht aus vier Kontrollversuchen und acht Hauptversuchen, die Beatmungsserie aus vier Kontrollen und neun Hauptversuchen. In allen Versuchen sind jeweils die gesamten gemessenen und errechneten Werte bei Luft- und Hyperoxieatmung vor der Infusion und dann wieder bei Luft und Hyperoxieatmung nach der Infusion in Tabellenform aufgetragen.

Der inspiratorische O_2-Druck schwankt bei den Spontanatmungsversuchen zwischen 144,1 und 148,4 mm Hg unter Luftatmung bzw. 241,5 und 465,0 bei den Hyperoxiemessungen. Bei den Beatmungsversuchen liegen die Werte zwischen 120 und 139 mm Hg bzw. 208,4 und 325,4 mm Hg.

Der respiratorische Quotient der Exspirationsluft R_E zeigt in den Kontrollen bei Spontanatmung häufig Anstieg und Abfall nach Verabreichung der Infusion; unter Fettinfusion ist viermal ein Anstieg, zweimal ein Gleichbleiben und zweimal eine Senkung gegenüber der Ausgangslage festzustellen. Die Beatmungsversuche zeigen unter Fett- wie unter Kontrollinfusion ein gleiches Verhältnis zwischen Anstieg und Abfall des R_E im Laufe des Versuches.

Bei Luftatmung liegt der arterielle Sauerstoffdruck (p_{aO2}) bei sieben von den acht Kontrollversuchen nach Verabreichung der Laevuloseinfusion höher als vorher, wogegen bei 10 von 17 Fettversuchen die Werte nach der Infusion niedriger liegen; bei drei Versuchen sind sie nach der Infusion gleichgeblieben. Bei Hyperoxieatmung ist der p_{aO2} von den acht Kontrollen in drei Fällen nach der Infusion angestiegen, in fünf abgefallen. Von den Fettversuchen liegen sieben Werte nach der Infusion höher, zehn liegen niedriger.

Für den arteriellen Kohlensäuredruck (p_{aCO2}) ergibt sich folgendes Bild: Bei den Spontanatmungskontrollen liegen bei Luft- und Hyperoxieatmung jeweils zwei Werte nach Infusion

höher, zwei liegen niedriger. Beim Hauptversuch liegen bei Luftatmung sechs der acht Werte niedriger, bei Hyperoxie steigen vier Werte an, vier fallen ab. Bei den Beatmungskontrollen liegen fünf der acht Werte nach der Infusion niedriger, beim Hauptversuch liegen bei Luftatmung sieben von acht Werten nach der Fettinfusion niedriger, bei Hyperoxieatmung liegen fünf Werte höher, vier niedriger. Oder anders zusammengefaßt: Bei allen Kontrollversuchen steigen sieben Werte nach Laevulose an, neun fallen ab, bei allen Hauptversuchen steigen zwölf Werte nach Fett an, während 21 Werte abfallen.

Der Hämatokritwert steigt bei den Kontroll- und Hauptversuchen in der überwiegenden Zahl nach der Infusion an.

Die Sauerstoffkapazität (C_{O2sat}) steigt bei sieben Kontrollversuchen nach Laevulose an, bei vier Versuchen fällt sie ab. Nach Fettinfusion steigt die O_2-Kapazität in 16 Fällen an und fällt in sieben Fällen ab.

Die arterielle Sauerstoffsättigung (S_{aO2}) zeigt unter Laevuloseinfusion keine Änderung, bei den Fettversuchen zeigen die spontan atmenden Hunde einen Sättigungsabfall in fünf von acht Versuchen, die Beatmungshunde in sieben von neun Versuchen. Bei der venösen Sauerstoffsättigung (S_{vO2}) ist dasselbe Verhalten wie bei der arteriellen zu erkennen: Die Kontrollen zeigen keine Abweichung, die Fettversuche in der überwiegenden Zahl einen Abfall nach der Fettinfusion.

Der arterielle pH-Wert fällt bei 10 von 14 Kontrollversuchen nach Laevulose und bei 28 von 34 Hauptversuchen nach Fettinfusion.

Das Standardbikarbonat (Stb) zeigt bei den Kontroll- und Fettversuchen ein gleichsinniges Verhalten (s. Abb.6). Bis zum Ende der Infusion ist der Wert um ein Mittel von zwei mval abgefallen, um nach Infusionsende wieder leicht anzusteigen. (Der Ausgangsabsolutwert für Fett betrug 19,67 ±2,91 mäq/l, n = 22, für Laevulose 18,89 ±3,06 mäq/l, n = 12. Bei Infusionsende betrug der Absolutwert für Fett 17,95 ±1,68, n = 21, für Laevulose 17,02 ±1,96 mäq/l, n = 12.)

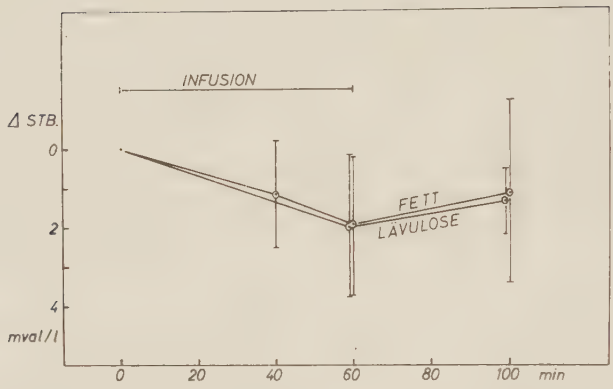

Abb.6 Änderung des Standardbikarbonatgehaltes beim narkotisierten Hund durch gleiche Infusionsmenge von 10% Fettemulsion und isotone Laevuloselösung. Abszisse: Zeit in Minuten, Ordinate: Änderung des Standardbikarbonatgehaltes gegenüber dem Ausgangswert in mäq/l. Die Kurven zeigen keine statistisch signifikante Differenz.

Das Herzminutenvolumen (HMV), das nur bei Spontanatmung berechnet wurde, zeigt bei zwei von drei Kontrollversuchen eine Abnahme nach Infusion und bei sechs von sieben Hauptversuchen ebenfalls eine Senkung.

Das Verhalten der alveolar-arteriellen Sauerstoffdruckdifferenz (AaD_{O2}) beim spontan atmenden und beim beatmeten Hund zeigen die Abbildungen 7 und 9. Bei Spontanatmung und Luftatmung nimmt die AaD_{O2} in einem der Kontrollversuche zu und bei zwei Versuchen ab. Bei Hyperoxieatmung werden drei Werte der Kontrollversuche größer, einer kleiner. Bei den Fettinfusionsversuchen sind bei Luftatmung alle acht Werte nach der Infusion größer als vorher, bei Hyperoxieatmung sind sechs Werte nach Fett größer, zwei sind kleiner geworden. Beim mit Luft beatmeten Hund ergibt sich bei den Kontrollen ein Anstieg der AaD_{O2} in drei Fällen nach der Laevuloseinfusion, eine Verkleinerung in einem Fall. Die Kontrollen unter

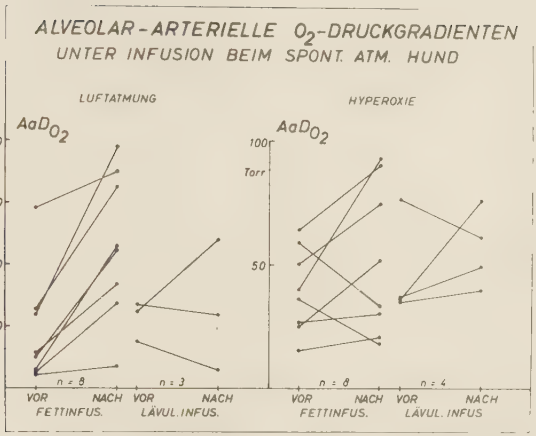

Abb.7 Alveolar-arterielle O_2-Druckgradienten vor und nach Infusion von Fett und Laevulöse beim spontan atmenden narkotisierten Hund unter Luft-und Hyperoxieatmung

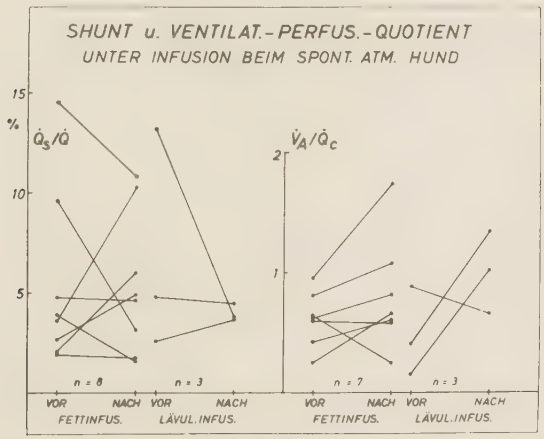

Abb.8 Änderung des berechneten Shuntvolumens und des Belüftungs-Durchblutungsverhältnisses unter Fett- und Laevuloseinfusion beim spontan atmenden narkotisierten Hund

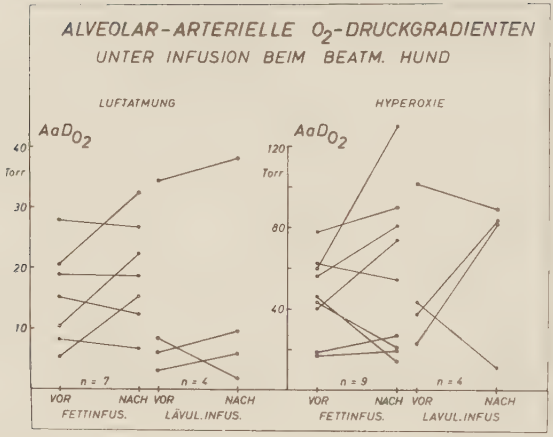

Abb.9 Alveolar-arterielle O_2-Druckgradienten vor und nach Infusion von Fett und Laevulose beim mit Luft und Hyperoxiegemisch beatmeten narkotisierten Hund.

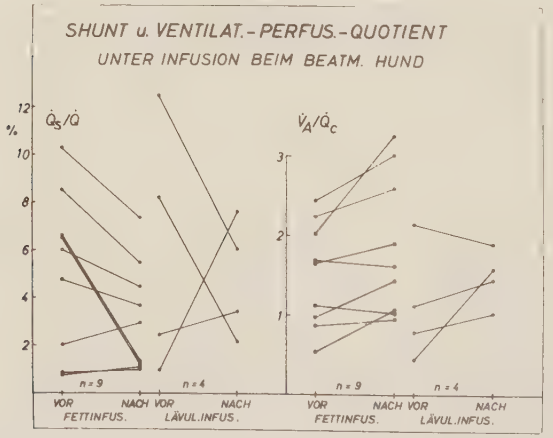

Abb.10 Änderung des berechneten Shuntvolumens und des Belüftungs-Durchblutungsverhältnisses unter Fett- und Laevuloseinfusion beim beatmeten narkotisierten Hund.

Hyperoxiebeatmung zeigen einen starken Anstieg in zwei Fällen und einen relativ geringeren Abfall der AaD_{O2} in zwei Fällen. Nach Fettinfusion steigt bei Beatmung mit Luft die AaD_{O2} in drei Versuchen deutlich an und fällt bei vier Versuchen leicht ab. Von den Hyperoxie-beatmeten Hunden zeigen sechs einen Anstieg der AaD_{O2} nach Fettinfusion, während drei Versuche einen Abfall ergeben.

Für die arterio-alveolare Kohlensäuredruckdifferenz (AaD_{CO2}) bei den beatmeten Hunden ergibt sich folgendes Bild: Bei drei Kontrollen liegt der Wert nach der Infusion niedriger, bei fünf Versuchen ist die AaD_{CO2} angestiegen. Nach sechs Fettinfusionsversuchen ist die Differenz größer geworden, bei 11 Versuchen ist die Differenz nach verabfolgter Infusion kleiner geworden.

Die arterio-venöse Sauerstoffgehaltsdifferenz (AVD_{O2}) zeigt bei den meisten Versuchen eine Vergrößerung: Bei den Spontanatmungsversuchen wird sie in sechs von acht Fällen nach Fettinfusion größer, bei den Beatmungskontrollversuchen ist sie in fünf von sieben Fällen angestiegen, und in den Fettversuchen bei Beatmung mit Luft und Hyperoxiegemisch ist die AVD_{O2} in 14 von 17 Fällen größer geworden, nachdem die Infusion eingelaufen war. In Abbildung 11 ist die AVD_{O2} im Zusammenhang mit dem pH-Wert aufgetragen. Man erkennt, wie gleichzeitig mit zunehmend saurer Reaktion des Blutes, die sich im Versuchsverlauf einstellt, die AVD_{O2} größer wird.

Die Größe des Belüftungs-Durchblutungsverhältnisses der Lunge (V_A/V_b) ist in ihrer Abhängigkeit von der Infusion in den Abbildungen 8 und 10 dargestellt. Bei den Spontanatmungskontrollversuchen findet sich ein Anstieg in zwei Fällen und ein Abfall in einem Versuch. Bei den Beatmungs-Laevuloseinfusionsversuchen findet sich dreimal ein Anstieg, einmal ein Abfall des Quotienten nach der Infusion. Die Spontanatmungs-Fettversuche zeigen fünfmal eine Vergrößerung, einmal eine Verkleinerung des Wertes nach der Infusion gegenüber dem Ausgangswert, bei den Beatmungsversuchen findet sich bei sieben von neun eine Vergrößerung von V_A/V_b nach der Fettinfusion.

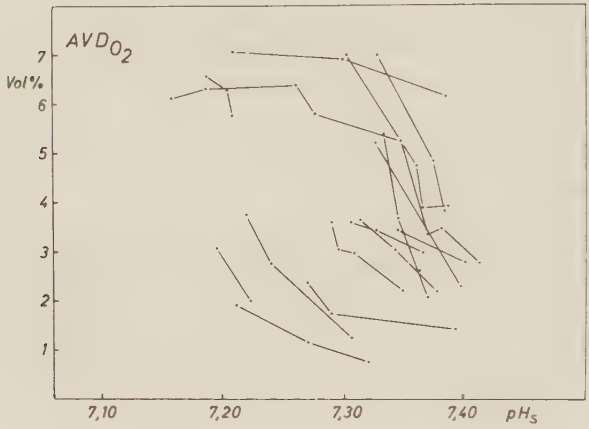

Abb.11 Änderung der arterio-venösen Sauerstoffgehaltsdifferenz des Blutes und des arteriellen pH-Wertes im Verlauf der Infusionsversuche an narkotisierten Hunden. Die Abbildung umfaßt sowohl die Fett- als auch die Kontrollversuche. Im zeitlichen Versuchsablauf sind die Kurven von rechts nach links zu lesen.

Die Änderung des arterio-venösen Kurzschlusses (V_{va}/V_{aor}) im Zusammenhang mit der Verabreichung der Infusionen ist in den Abbildungen 8 und 10 dargestellt. Bei zwei von den drei Spontanatmungskontrollversuchen und bei zwei von vier Beatmungskontrollen ist eine Abnahme des Shuntvolumens festzustellen. Bei fünf von acht Hauptversuchen unter Spontanatmung hat sich der Shunt nach der Fettinfusion verringert, ebenso ist eine Shuntabnahme bei sechs von neun Beatmungsversuchen festzustellen.

Der arterielle Blutdruck wird in sieben Kontrollversuchen nach Verabreichung der Infusion niedriger, bei zwei Versuchen gleich und bei drei Tieren höher gefunden. Nach Fettinfusion liegen bei 17 Versuchen die Blutdruckwerte niedriger, einmal gleich und in neun Fällen höher gegenüber dem Ausgangswert.

Tabelle V zeigt eine Zusammenfassung der bei allen Versuchen gleichzeitig gemessenen Serumfettwerte. Eine ausführliche Darstellung der Methodik, der Einzelergebnisse und der Diskussion hierüber findet sich bei SOMMERKAMP (Habil.Schrift, Marburg 1967). Es wurden bei den Kontroll- und den Fettinfusionsversuchen die Gesamtlipoide, die Esterfettsäuren, das Gesamtcholesterin und der Lipoid-Phosphor gemessen. In der Tabelle sind die Mittelwerte mit der Standardabweichung vor der Infusion und die aus dem jeweils höchsten gemessenen Serumspiegel nach der Infusion errechneten Mittelwerte eingetragen. Während bei den Kontrollversuchen keine Beeinflussung der Fettwerte durch die Laevuloseinfusion festzustellen ist, zeigen die Gesamtlipoide nach Fettinfusion einen Anstieg auf das Dreifache des Ausgangswertes, die Esterfettsäuren einen Anstieg auf das Vierfache.

4. Diskussion

Wir wollen nun die von uns gefundenen Ergebnisse mit entsprechenden Werten aus der Literatur vergleichen, die im Rahmen anderer Untersuchungen an wachen oder narkotisierten Hunden oder beim Menschen gefunden wurden, und wollen versuchen, aus unseren Einzelwerten eine pathophysiologische Vorstellung über die Auswirkungen der Fettinfusion auf den Lungengasaustausch zu entwickeln. Da wir unsere Versuche an narkotisierten Hunden durchführten, müssen wir folgende Faktoren und ihre Einwirkungsmöglichkeiten auf den Gasstoffwechsel in der Lunge besonders berücksichtigen und untersuchen: Narkose (Tiefe und Dauer), Atmungs- bzw. Beatmungsart (Frequenz, Tiefe, Drucke, inspiratorische Gaskonzentration), Infusionen und Medikamente.

In der überwiegenden Zahl unserer Kontroll (Laevulose)- und Fettversuche ist ein Abfall des pH-Wertes festzustellen, ebenso in beiden Serien eine praktisch gleich große Abnahme des Standardbikarbonatgehaltes (s. Abb.6).

Daß unter Narkose eine Stoffwechseländerung im Sinne einer metabolischen Acidose, wie sie bei unseren Versuchen vorliegt, eintreten kann, ist allgemein bekannt. Bei SEVERINGHAUS u.a. (1957) findet sich dieser Sachverhalt im Hundeversuch bestätigt. REICHEL und HARRFELDT (1962) stellten bei Patienten während Narkose ein Abfallen des pH in saure Bereiche fest bei allerdings gleichbleibendem Standardbikarbonatgehalt. FIELDMAN u.a. (1955) stellten bei Spontanatmung eine pH-Abnahme in direkter Proportion zur Tiefe der Narkose fest, bei Beatmung stieg der pH-Wert wieder an. BUNKER (1962) konnte bei verschiedenen Narkosemitteln eine Abnahme des Bikarbonatgehaltes um 2 mäq/l finden, ohne eine spezielle Erklärung dafür geben zu können. Außerdem weiß man, daß unter Infusionsgaben infolge der Flüssigkeitsbelastung eine Verdünnungsacidose entstehen kann (SHIRES und HOLMAN 1948, STEWART und ROURKE 1942, WINTERS u.a. 1964). Es ist also zu entscheiden, ob diese Verschiebung der Stoffwechsellage in Richtung der metabolischen Acidose durch die Fettinfusion, durch die Narkose oder die mit der

Infusion verbundene Flüssigkeitsbelastung bedingt ist. Wenn man nun die Verschiebung des Stoffwechselgleichgewichtes zur metabolischen Acidose den weiteren Überlegungen zugrunde legt, so müßte man erwarten, daß sich folgende Faktoren ändern: HZV, AVD_{O2}, AaD_{O2}, R_E, V_A/V_b.

Aus Untersuchungen von NASH u.a. (1956) an wachen und mit Pentobarbital narkotisierten Hunden geht hervor, daß das Pentobarbital eine starke Herzfrequenzsteigerung, einen leichten Blutdruckabfall und eine starke Senkung des HZV verursacht. JOHNSON (1951) berichtet ebenfalls über eine Abnahme des HZV beim Menschen in Narkose, die er darauf zurückführt, daß der autonome Tonus des Herzens und der Gefäße abnimmt und sich das Blut in der Peripherie ansammelt. Die von GREISHEIMER u.a. (1953) in Pentothalnarkose durchgeführten Untersuchungen mittels Farbstoffverdünnungsmethode erbrachten entgegen den Ergebnissen von JOHNSON (1951), ELDER u.a. (1955) und den von NASH u.a. (1956) eine Zunahme des HZV mit fortdauernder Narkose, unabhängig von der Tiefe der Narkose. Nach CARSON u.a. (1965) können die sich widersprechenden Befunde dadurch erklärt werden, daß das HZV weitgehend von der augenblicklichen Stoffwechsellage abhängt: Bei metabolischer Acidose wird das HZV kleiner, bei zunehmender respiratorischer Acidose ohne gleichzeitig bestehende schwere metabolische Acidose nimmt das HZV zu, bei zunehmender respiratorischer Acidose und gleichzeitiger schwerer metabolischer Acidose nimmt das HZV wieder ab. Von KITTLE u.a. (1965) wurde an fünf Hunden bei respiratorischer Alkalose eine Abnahme des HZV sowie ein Blutdruckabfall beobachtet, bei metabolischer Acidose in Übereinstimmung mit PRICE und HELRICH (1955), BAUE u.a. (1961) und CARSON u.a. (1965) ebenfalls eine Abnahme des HZV bei pH-Werten unter 7,20. Ganz im Gegensatz hierzu hatten BURNUM u.a. (1954) und McGREGOR u.a. (1962) früher bei einer respiratorischen Alkalose einen starken Anstieg des HZV gefunden, LINDE u.a. (1964) wiederum sahen bei Hunden eine geringe Abnahme des HZV nach passiver Hyperventilation. Allgemein anerkannt ist, daß eine metabolische Alkalose mit einer Zunahme des HZV einhergeht (KITTLE u.a. 1965). RICHARDSON u.a. (1961)

konnten bei metabolischer Alkalose eine 32%ige Zunahme des HZV an Versuchspersonen nachweisen; KITTLE u.a. (1965) (s. auch RICHARDSON u.a. 1961) meinen daher, daß das HZV direkt proportional sei der CO_2-Spannung im Blut, unabhängig vom pH-Wert. SHAPIRO u.a. (1962) fanden eine aktive Lungengefäßvasokonstriktion als Antwort auf eine metabolische Acidose. Da aber gleichzeitig der Lungengefäßdruckgradient zunahm durch Abnahme des Druckes im linken Vorhof, blieb das HZV bei unverändertem Pulmonalarteriendruck hauptsächlich unverändert.

Eine weitere Beeinflussungsmöglichkeit des HZV ist in der Änderung des intrathorakalen Druckes gegeben. Es ist bekannt, daß der normale negative intrathorakale Druck den venösen Rückfluß zum Herzen begünstigt (HOLT 1944). Durch Atemluft, die unter negativem Druck steht, wird das HZV beim gesunden Tier vergrößert (HOLT 1944, SCHORER u. PIIPER 1963), durch positive Druckbeatmung wird das HZV verkleinert (HOLT 1944, LINDE u.a. 1961, HILL u.a. 1962). Große AZV und der damit verbundene intrathorakale Druckanstieg können ebenfalls zu einer Verkleinerung des HZV führen (SYKES u.a. 1965). FIELDMAN u.a. (1955) fanden eine Abhängigkeit des HZV von der Tiefe der Narkose dahingehend, daß bei zunehmender Narkosetiefe der Herzindex (HZV/m^2) abnimmt.

Die AVD_{O2} wird in unseren Versuchen fast durchweg größer, sowohl nach Fett als auch nach Laevulose. Diese Vergrößerung kann mehrere Ursachen haben: Einmal verschiebt sich die O_2-Dissoziationskurve im sauren Bereich nach rechts, womit im Kapillargebiet die Entsättigung des Hb stärker wird und die AVD_{O2} größer wird. Zum anderen hat die infolge der metabolischen Acidose eintretende Verminderung des HZV ebenfalls eine Vergrößerung der AVD_{O2} zur Folge, da die Blutumlaufzeit länger wird und damit in der Peripherie mehr Sauerstoff dem Blut entzogen wird. SYKES u.a. (1965) fanden dementsprechend bei Verkleinerung des HZV eine Vergrößerung der AVD_{O2}. Als Mittelwerte für die AVD_{O2} beim Hund werden von KAPPEY u.a. (1963) 4,6 Vol%, von PIIPER u.a. (1963) 6,3 Vol% und von PIIPER u.a. (1960) 7,1 Vol% angegeben.

Wie sich mit zunehmender Acidose im Versuchsverlauf die AVD_{O2} vergrößert, haben wir in Abbildung 11 dargestellt. Es handelt sich dabei um keine strenge Abhängigkeit der AVD vom pH, da ja die AVD_{O2} mittelbar über das mit zunehmender Acidose kleiner werdende HZV größer wird. Wir hätten in Abbildung 11 als Abszisse genausogut das HZV auftragen können. Der pH-Wert fällt im Versuchsverlauf meist nicht so stark, daß man aus der resultierenden Rechtsverschiebung der O_2-Dissoziationskurve die AVD_{O2}-Zunahme erklären könnte, deshalb müssen wir die AVD-Vergrößerung hauptsächlich auf die Verminderung des HZV zurückführen. Bei den spontan atmenden Hunden müßte die metabolische Acidose hauptsächlich für die Verminderung des HZV verantwortlich sein, bei den beatmeten Tieren wird die positive Druckbeatmung die Abnahme des HZV mit verursacht haben. Eine der aufschlußreichsten Größen für die Beurteilung des pulmonalen Gasaustausches ist die alveolar-arterielle O_2-Druckdifferenz. An ihrem Zustandekommen sind verschiedene Faktoren beteiligt: Diffusionsstörungen für O_2 in der Lunge, Abweichungen des Belüftungs-Durchblutungsverhältnisses von der Norm und das Bestehen von arterio-venösen Kurzschlüssen in der Lunge (SUSKIND 1954, FARHI und RAHN 1955, MÜRTZ 1961, REICHEL und HARRFELDT 1962, LENFANT 1963, AYRES u.a. 1964, SYKES u.a. 1965). Von wesentlichem Einfluß auf die AaD_{O2} ist außerdem die inspiratorische Gaszusammensetzung (BARTELS und RODEWALD 1953, LENFANT 1963, FRUHMANN 1963, KREUZER u.a. 1964, NUNN u.a. 1965b)und die alveolare Ventilation(WILLIAMS 1953, BERGMAN 1963). COLE und BISHOP (1963) fanden noch eine Abhängigkeit vom Lebensalter in der Weise, daß die Differenz mit zunehmendem Alter größer wird. Um nun die verschiedenen Störfaktoren, die die normale Arterialisierung des Blutes in der Lunge behindern, auseinanderhalten zu können, wendet man verschiedene inspiratorische O_2-Drucke an (BERGGREN 1942, LILIENTHAL u.a. 1946, BARTELS u. RODEWALD 1953, COLE u. BISHOP 1963 u.a.). Nach allgemeiner Auffassung wird der größte Teil der in Hypoxie gemessenen AaD_{O2} auf eine O_2-Diffusionsbegrenzung zurückgeführt (RILEY u. COURNAND 1949 u. 1951, BARTELS u. RODEWALD 1953, BARTELS u.a. 1955a, RO-

DEWALD in LOCHNER u. WITZLEB 1957 und AYRES u.a. 1964). Dies liegt in der Steilheit der O_2-Dissoziationskurve im Hypoxiebereich begründet, wo der Anteil am AaD-Gradienten durch Beimischung von unvollständig arterialisiertem Blut abnimmt, während der durch die Membrankomponente bedingte Anteil zunimmt (LILIENTHAL u.a. 1946, RILEY u. COURNAND 1949, SUSKIND 1954 und LOESCHCKE 1954). Durch Untersuchungen von PIIPER u.a. (1963) wurde diese Meinung allerdings in Frage gestellt, da er bei künstlicher Vergrößerung des HZV und damit verbundener Verringerung der Kontaktzeit des Blutes in der Lunge keine Vergrößerung von AaD_{O2} fand.

Bei Luftatmung kommen die beobachteten Aa - Differenzen größtenteils durch Verteilungsstörungen in der Lunge zustande (WILLIAMS 1953, FARHI u. RAHN 1955, BRISCOE 1959, AYRES u.a. 1964, COMROE u.a. 1964 und SYKES u.a. 1965), nicht mehr dagegen durch Diffusionsstörungen (RILEY u. COURNAND 1949, BARTELS u.a. 1955a, AYRES u.a. 1964). PIIPER (1961b) hat allerdings gezeigt, daß auch bei Luftatmung eine AaD_{O2}-Vergrößerung durch Diffusionsstörungen auftreten kann, wenn nämlich die Diffusionskapazität nicht proportional der Durchblutung verteilt ist. Zu einem geringen Teil wird bei Luftatmung noch eine Shuntkomponente in der AaD_{O2} enthalten sein, zumindest die durch den anatomischen Shunt bedingte. Der anatomische Shunt beträgt nach BERGGREN (1942) 0,6% des HZV, nach LENFANT (1963) 1,7% des HZV, nach BARTELS u.a. (1955a), LOCHNER und WITZLEB (1957), KAPPEY u.a. (1963) und nach HEDLEY-WHITE u.a. (1964) 2% des HZV und nach VELASQUEZ und FARHI (1964) beim Hund 1-4% des HZV. Ein Shunt in dieser Größenordnung (2%) würde bei Luftatmung einen AaD_{O2}-Anteil von höchstens 4 mmHg ausmachen (FARHI u. RAHN 1955), während die Verteilungskomponente einen größeren Anteil beitragen müßte, da die AaD_{O2}-Durchschnittswerte bei etwa 10 mmHg liegen (s. weiter unten).

Durch Hyperoxieatmung schließlich kann der Shuntanteil an der AaD_{O2} festgestellt werden (BARTELS u.RODEWALD 1953, LOESCHCKE 1954, COMROE u.a. 1964). BARTELS u.a. (1955a u.

1955c u. 1956) fanden, daß bei Atmung von ca 40% O_2 das O_2-Druckgefälle zwischen Alveolarluft und Lungenkapillarblut so groß ist, daß auch erhebliche Diffusionsstörungen oder Verteilungsstörungen keine bedeutenden Druckgradienten am Ende der Lungenkapillaren mehr verursachen können, d.h. ein dann gemessener AaD wird hauptsächlich durch Beimischung von Kurzschlußblut entstanden sein. Nach PIIPER (1962) können venöse Beimischungen verschiedenen Ursprung haben: Abfluß des Blutes aus den Bronchialvenen und den Thebesischen Herzvenen in die Vv. pulmonales und in das linke Herz, Beimischung von unverändert venösem Mischblut über arterio-venöse Kurzschlüsse in der Lunge und Beimischung von Blut aus atelektatischen Lungenbezirken. Bei plötzlicher Shuntvergrößerung kann es sich also fast nur um Kurzschlußblut aus zunehmenden Atelektasenbildungen in der Lunge handeln.

In unserer Serie, in der die Hunde Luft spontan atmeten, blieb die AaD_{O2} nach Laevulose praktisch gleich (9,5 Torr), während nach Fett eine Erhöhung auf 23,5 Torr im Mittel zu beobachten ist. Bei den beatmeten Hunden liegen die Ausgangsmittelwerte der AaD_{O2} bei Luftatmung höher (13 und 16 Torr), ändern sich aber nach Infusion sowohl bei den Kontroll- als auch bei den Fettversuchen nicht wesentlich. Bei Hyperoxieatmung sind die Änderungen bei den Laevuloseversuchen und den Fettversuchen praktisch gleich, im einen Fall nimmt die AaD_{O2} von 41 auf 51,6 Torr zu, bei Fett von 46,6 auf 55,6 Torr. Die bei Beatmung mit Hyperoxiegemisch gefundenen Werte unterscheiden sich von denen bei spontaner Hyperoxieatmung nur unwesentlich, ebenso ist keine bedeutende Differenz zwischen den Kontroll- und Fettversucnen festzustellen.

Als mittlere Werte für die AaD_{O2} bei Luftatmung werden angegeben: beim wachen Menschen 4,8 Torr (BARTELS u.a. 1955a), 8,7 Torr (COLE u. BISHOP 1963), 9,3 Torr (LILIENTHAL u.a. 1946), 9,7 Torr (REICHEL u. HARRFELDT 1962), 10 mm Hg (LENFANT 1963), 10-12 mm Hg (BRISCOE 1959) und 15,2 Torr (AYRES u.a. 1964); beim wachen Hund 10-21 Torr (WILLIAMS 1953), 23 Torr (SUSKIND 1954); beim narkotisierten Menschen 33,3 Torr (REICHEL 1962); beim narkotisierten Hund 8,1 Torr (KAPPEY u.a. 1963), 8-23

Torr (PIIPER u.a. 1960), 20 Torr (ALBERS u.a. 1958), 23 Torr (CANFIELD u. RAHN 1957), 0-29 Torr (WILLIAMS 1953), 1,8-50,8 Torr, im Mittel 22,5 Torr (KREUZER u.a. 1960). Bei Hyperoxieatmung betragen die AaD_{O2}-Werte beim wachen Menschen 23,5 Torr (COLE u. BISHOP 1963), 35 Torr (COMROE u.a. 1964), 50,6 Torr (REICHEL 1962), bis 82 Torr (BARTELS u. RODEWALD 1953); beim narkotisierten Menschen bis 145 Torr (REICHEL 1962), beim narkotisierten Hund 43 Torr (KAPPEY u.a. 1963).

Der für die Bestimmung der AaD_{O2} notwendige alveolare O_2-Druck kann nicht direkt gemessen werden (RILEY u.a. 1946, LOESCHCKE 1954, BARTELS 1956). Zu seiner Berechnung haben wir u.a. den R_E-Wert benutzt, da uns eine Berechnung des respiratorischen Quotienten aus den Exspirationsluftwerten am korrektesten erschien. Vergleichsweise Bestimmung des R_b ergab unbefriedigende Ergebnisse wohl deshalb, weil unter unseren Versuchsbedingungen nie ein steady state angenommen werden konnte. Die R_E-Werte bei unseren Beatmungsversuchen liegen wahrscheinlich deshalb häufig über 1, weil sich hier die Auswirkungen der Acidose und der Hyperventilation addieren, wo mehr CO_2 abgeatmet wird als O_2 aufgenommen wird (SEVERINGHAUS u.a. 1957).

Von verschiedenen Autoren (FRUMIN u.a. 1959, CAMPBELL u.a. 1958, REICHEL u. HARRFELDT 1962, BENDIXEN u.a. 1963, BENDIXEN u.a. 1964, SYKES u.a. 1965) wurde während Narkose ein zunehmender Abfall der arteriellen O_2-Spannung und eine Zunahme der AaD_{O2} gefunden. Wie oben schon kurz angedeutet, ist das Bestehen bzw. die Vergrößerung der AaD_{O2} bei Luftatmung hauptsächlich auf Störungen des Belüftungs-Durchblutungsverhältnisses zurückzuführen. Es kann sich dabei um isolierte Verteilungsstörungen der Belüftung bei normaler Lungendurchblutung handeln oder um Verschiebungen in der Lungendurchblutung bei gleichmäßiger Belüftung oder um entgegengesetzte Änderungen sowohl der Ventilation als auch der Perfusion in einzelnen Lungenabschnitten. STEGEMANN (1966) kommt aufgrund seiner Untersuchungen zu der Annahme, daß schon unter physiologischen Bedingungen ungleichmäßige Ventilations-Perfusionsbeziehungen in einzelnen Alveolargebieten vorliegen, da die praktisch immer auftretenden O_2-Druckgradienten nicht anders erklärt werden

könnten. Vom narkotisierten Hund weiß man ebenfalls, daß sich häufig Störungen des Belüftungs-Durchblutungsverhältnisses finden (BÜCHERL 1961, REHDER 1964). Eine topographische Abhängigkeit des Belüftungs-Durchblutungsverhältnisses in der Lunge konnte zuerst von BJÖRKMAN (1934) gezeigt werden, der bronchospirometrische Untersuchungen an Patienten in Seitenlage ausführte. Er fand ein höheres Belüftungs-Durchblutungsverhältnis in der oberen Lunge gegenüber der unteren. Bei Drehung zur anderen Seite war der Zustand umkehrbar. BJURE und LAURELL (1927) hatten zuvor schon aufgrund röntgenologischer Untersuchungen die Ansicht vertreten, daß die Durchblutung in den oberen Partien der Lunge im Stehen geringer sei als im Liegen. Sie interpretierten dies als orthostatische arterielle Anämie. Diese Anschauung wurde später von MATTSON und CARLENS (1955) experimentell nachgeprüft und konnte in dieser Form bestätigt werden. WEST konnte dann durch Untersuchungen mit radioaktivem O_2 und CO_2 nachweisen (WEST 1962a u. 1962b, 1962c u. 1966), daß die Belüftung von den oberen zu den unteren Lungenpartien nur um etwa das Dreifache zunimmt, während die Durchblutung in den basalen Lungenabschnitten gegenüber der Spitze zwanzigmal größer ist, woraus ein Belüftungs-Durchblutungsverhältnis in der Lungenspitze von 3,3, an der Basis von 0,63 resultiert. Im Liegen erreicht der Blutfluß an der Spitze annähernd dasselbe Ausmaß wie an der Basis (BRYAN u.a. 1964, WEST 1966), woraus man schließen kann, daß das Blut in seiner Verteilung der Schwerkraft folgt (RAHN u.a. 1956). BRYAN u.a. stellten 1964 weitere Untersuchungen mit Xe^{133} an und fanden beim sitzenden Menschen in den basalen Lungenabschnitten eine 2 1/2 mal so große Ventilation als in der Spitze gegenüber einer 5 mal größeren Durchblutung der Basis. Die hieraus resultierenden V_A/V_b-Werte wären von apikal nach basal 1,37; 0,95; 0,67. Im Liegen ist das Belüftungs-Durchblutungsverhältnis von der Spitze zur Basis viel gleichmäßiger verteilt, es können allerdings Gradienten von ventral nach dorsal auftreten. RAHN u.a. (1956) konnten bei Hunden eine direkte Proportionalität zwischen dem V_A/V_b-Verhältnis und dem respiratorischen Quotienten einzelner Lun-

genlappen nachweisen. Sowohl im Liegen als auch im Stehen war der R und damit auch das V_A/V_b-Verhältnis in den oberen Lappen größer als in den unteren. Als Ursache wird in Übereinstimmung mit den anderen Autoren eine Minderdurchblutung der oberen Lappen gefunden.

Daß bei unseren Versuchsserien Störungen des Belüftungs-Durchblutungsverhältnisses der Lunge vorliegen müssen, zeigen die Werte des errechneten Quotienten, der normalerweise 0,8 beträgt (COMROE u.a. 1964, s. Abb. 8 u. 10). Die unphysiologische Rückenlagerung der narkotisierten Tiere dürfte hauptsächlich für diese Störung verantwortlich sein.

Der Wert steigt in allen Versuchsserien häufiger an, was rein rechnerisch entweder durch eine Erhöhung der Belüftung oder eine Verminderung der Durchblutung zustande kommen kann. Bei den beatmeten Hunden brauchen wir nicht anzunehmen, daß sich die Belüftung ändert, aber eine Durchblutungsabnahme können wir durch die positive Druckbeatmung und die HZV-Verminderung bei Acidose annehmen. Bei unseren spontan atmenden Hunden nimmt der Quotient im Mittel von 0,58 auf 0,72 nach Fettinfusion zu, bei der Beatmungsserie steigt er von 1,5 auf 1,88 im Mittel. Die unterschiedliche Größe von V_A/V_b in den Ausgangswerten könnte bei den spontan atmenden Hunden an der zur Durchblutung relativ geringeren Belüftung (Atelektasenbildung), bei den beatmeten Hunden an der zur Belüftung relativ geringeren Durchblutung (infolge positiver Druckbeatmung) liegen. Daß durch Verschiebungen der Ventilation zur Perfusion in einzelnen Lungenabschnitten Werte in unseren Größenordnungen vorkommen, hat WEST (1962 u. 1966) durch Untersuchungen mit radioaktivem O_2 und CO_2 bereits gezeigt.

Anhand der Literaturangaben, wo beim Hund in Narkose bei Luftatmung AaD_{O2}-Werte von 8,1 Torr (KAPPEY u.a. 1963) bis 50,8 Torr (KREUZER u.a. 1960) gefunden wurden, können wir sagen, daß unsere Werte bei Spontanatmung und bei Beatmung im Bereich der Norm liegen und daß die Anstiege der AaD_{O2} bei den Hunden, die Luft spontan atmeten und mit Fett infundiert wurden, durch-

aus als Verteilungsstörungen der Belüftung oder der Durchblutung gedeutet werden können, die sich im Versuchsverlauf verstärkt haben müssen. Der bei der Beatmungsserie gegenüber der Spontanatmungsserie erhöhte Ausgangsmittelwert der AaD_{O2} dürfte durch die geringe Hyperventilation bedingt sein (WILLIAMS 1953).

Wenn narkotisierte Hunde spontan atmen oder auch beatmet werden, bestent immer die Gefahr der Atelektasenbildung, auch bei periodischer Hyperinflation (PETERS u. ROSS 1952, MEAD u. COLLIER 1959, FINLEY u.a. 1960, VELASQUEZ u. FARHI 1964, COLLIER u. MEAD 1964). Dieselbe Erfahrung wurde auch beim Menschen gemacht (BENDIXEN u.a. 1963, BENDIXEN u.a. 1964, NUNN u.a. 1965b). BENDIXEN u.a. (1963) fanden weiterhin, daß sich eine Atelektasis unabhängig von der inspiratorischen Gasmischung entwickelt, also auch bei Hyperoxie. Diese Atelektasenbildung ist für den Gasaustausch von Nachteil, da das Belüftungs-Durchblutungsverhältnis der Lunge gestört wird und das Shuntvolumen zunimmt (STARK u. SMITH 1960, BENDIXEN u.a. 1964, SYKES u.a. 1965). Obwohl über die Durchblutung atelektatischer Lungenbezirke keine einheitliche Auffassung besteht, wird doch allgemein angenommen, daß noch eine mehr oder minder große Durchströmung dieser kollabierten Lungengebiete vorhanden ist (ANDRUS 1925, CORYLLOS u. BIRNBAUM 1929, BERGGREN 1942, PETERS u. ROSS 1952, AVIADO 1960, WHITTENBERGER u.a. 1960, NUNN u.a. 1965b), was einem funktionellen venösen Kurzschluß gleichkommt. LENFANT und HOWELL (1960), FINLEY und Mitarbeiter (1960) und VELASQUEZ und FARHI (1964) beobachteten bei Erniedrigung bzw. Negativierung der intrapulmonalen Drucke eine Zunahme der venösen Beimischung, die sie durch eine fortschreitende Atelektasenbildung erklären. COLLIER und MEAD (1964) konnten nach einer einzigen starken Deflation eine massive Atelektasenbildung und eine Shuntzunahme auf 180 % feststellen. Wenn nun der Ausatmungswiderstand erhöht wird (FINLEY u. Mitarb. 1960) oder die Lunge vorübergehend stark aufgebläht wird (MEAD u. COLLIER 1959, SCHORER u. PIIPER 1963, BENDIXEN u.a. 1963, BENDIXEN u.a. 1964) oder der intrapulmonale Beatmungsdruck erhöht wird (HAAB u.

PIIPER 1960, VEALSQUEZ u. FARHI 1964), verschwinden die Atelektasen wieder und das Shuntvolumen geht auf den Ausgangswert zurück. MEAD und COLLIER (1959) empfehlen deshalb, alle zehn Minuten eine Aufblähung der Lunge während der Narkose vorzunehmen; BENDIXEN u.a. (1963) und SYKES u.a. (1965) fanden, daß durch Beatmung mit großen AZV der Shunt klein gehalten werden könne.

Die Kurzschlußblutvolumina änderten sich im Mittel bei unseren spontan atmenden Hunden im Verlauf des Versuches nicht. Der Mittelwert betrug 6,8 % bei der Kontrollserie, 5,4 % des HZV bei der Fettinfusionsserie. Da der anatomische Shunt im allgemeinen nur mit 2 % angegeben wird, nach VELASQUEZ und FARHI (1964) beim Hund allerdings zwischen 1 und 4 % schwankt, muß die Differenz zu unseren Werten als funktioneller Shunt infolge Atelektasenbildung angesehen werden. Anders wären auch die teilweise erheblichen Schwankungen bei einzelnen Hunden nicht erklärbar. Da durch eine einzige starke Aufblähung der Lunge die meisten Atelektasen beseitigt werden können (BENDIXEN u.a. 1964), ist auch die Abnahme des Shunts bei manchen Tieren verständlich. Mit demselben Mechanismus sind die ebenfalls erheblich schwankenden Einzelwerte der AaD_{O2} bei Hyperoxieatmung zu erklären. Bei den beatmeten Hunden ist besonders in der Fettinfusionsserie eine allgemeine Shuntabnahme im Verlauf des Versuches festzustellen, was wir wiederum auf die gute Wirksamkeit der positiven Druckbeatmung und die intermittierende Maximalblähung der Lunge zurückführen möchten, durch die die bereits entstandenen Atelektasen wieder beseitigt werden konnten. Die verschieden hohen Ausgangswerte für den Shunt mögen durch die verschieden langen Zeitintervalle zwischen Narkosebeginn und Beginn der Beatmung verursacht sein. Auch mag bei verschieden großen Hunden die positive Druckbeatmung nicht in jedem Falle gleich wirksam gewesen sein und dementsprechend die Atelektasenbildung nicht immer genügend verhindert worden sein.

Eine andere Erklärungsmöglichkeit für die Abnahme des Kurzschlußblutvolumens im Laufe der Versuche wäre dann gegeben, wenn man eine direkte Proportionalität zwischen HZV und Shunt

annehmen würde. Dann wäre bei unseren Versuchen die Shuntabnahme durch die Verkleinerung des HZV bedingt. Wir konnten in der Literatur allerdings keine Bestätigung für diese Annahme finden.

Unsere Hyperoxie-AaD_{O2}-Werte stimmen mit den von KAPPEY u.a. (1963) und REICHEL und HARRFELDT (1962) bei narkotisierten Hunden bzw. Menschen gemessenen überein (43,0 Torr bzw. bis 145,5 Torr), ebenso ist kein Unterschied in den Laevulose- und Fettinfusionsserien festzustellen, so daß wir hier keine Beeinträchtigung durch die Fettinfusion annehmen können.

Nach BARTELS und RODEWALD (1953) macht bei Hyperoxieatmung ein Shunt von 2 % einen AaD_{O2}-Anteil von etwa 30 Torr aus gegenüber höchstens 4 Torr bei Luftatmung (s. oben). Der von REICHEL und HARRFELDT (1962) beim Menschen unter Hyperoxieatmung gemessene AaD_{O2}-Wert von 145 Torr entsprach einem errechneten Shunt von 8 %.

Ein Widerspruch scheint in den AaD_{O2}- und Shuntwerten bei den mit Hyperoxiegemisch beatmeten fettinfundierten Tieren zu bestehen, wenn man das allgemeine Schema: AaD_{O2}-Vergrößerung = Shuntvergrößerung zugrunde legt. Wir haben bei 6 von 9 Hunden eine AaD_{O2}-Vergrößerung, dagegen nur bei 3 von 9 eine Shuntzunahme. Um diese Diskrepanz erklären zu können, muß man sich vor Augen halten, daß der AaD_{O2}-Wert zwar in direkter Proportion in die Shuntformel eingeht (REICHEL u. HARRFELDT 1962), die AVD_{O2} aber in umgekehrter Proportion. Gerade in dieser Hyperoxiebeatmungsserie ist die AVD_{O2} stärker angestiegen (von 4,17 auf 5,7 Vol% = um 13,7 %) bei relativ geringerem Anstieg der AaD_{O2} (von 46,6 auf 56,9 Torr = 12,2 %), weshalb sich eine Shuntverminderung ergibt. Die AVD_{O2}-Vergrößerung ist infolge der Abnahme des HZV eingetreten, welche wiederum durch die Acidose und positive Druckbeatmung bedingt sein dürfte. Wenn nun ein Teil dieses stärker venös gewordenen Mischblutes in der Lunge kurzgeschlossen wird, wird es gerade bei Hyperoxieatmung die arterielle O_2-Spannung herabdrücken und damit eine Vergrößerung der AaD_{O2} erzeugen. Hier ist die AaD_{O2}-Vergrößerung also nicht auf eine Shuntzunahme, die ja

auch gegen die Annahme einer Verminderung der Atelektasenbildungen unter positiver Druckbeatmung spräche, sondern auf eine Vergrößerung der AVD_{O2} zurückzuführen.

Von BARTELS u.a. (1955b u. 1955c) konnte gezeigt werden, daß unter Luftatmung und unter Hyperoxieatmung bei mittelschwerer Arbeit bei einer Verdoppelung der AVD_{O2} die AaD_{O2} sich ebenfalls in etwa verdoppelt.

Nach den Untersuchungen von PAPPENHEIMER (1952), WILLIAMS (1953), SUSKIND (1954) und KAPPEY u.a. (1963) spielt beim Hund die Membrankomponente an der AaD_{O2} eine relativ geringe Rolle, da bei Hypoxieatmung nur kleine AaD_{O2}-Werte gefunden wurden (1 Torr, PAPPENHEIMER u.a. 1952; 1,7 Torr, KAPPEY u.a. 1963; 3 Torr, WILLIAMS 1953; 5 Torr, SUSKIND 1954), während die ungleichen Belüftungs-Durchblutungsverhältnisse in der Lunge während der Narkose wohl den Hauptanteil an der AaD_{O2} haben, worauf man aus den relativ höheren AaD_{O2}-Werten bei Luftatmung schließen muß. Falls direktes venöses Shuntblut allein verantwortlich sein sollte, müßten 15-20 % des HZV kurzgeschlossen sein, um die bei Luftatmung gemessenen AaD_{O2}-Werte zu erklären (SUSKIND 1954).

Für das Vorhandensein von Verteilungsstörungen der Belüftung oder der Durchblutung in der Lunge gibt es noch ein anderes Kriterium: das Bestehen einer AaD_{CO2} (MÜRTZ 1961, REICHEL u. HARRFELDT 1962, STEGEMANN 1966), denn nur Verteilungsstörungen haben einen bedeutsamen Einfluß auf die AaD_{CO2} (LENFANT 1963, HAAB u.a. 1963, HAAB u. DUC 1964). Eine Diffusionsbehinderung spielt für die CO_2 praktisch keine Rolle, da CO_2 eine 25mal größere Diffusionsrate hat als O_2 (Handbook of Chem. 1937, LOCHNER u. WITZLEB 1957, HAAB u.a. 1964). Auftretende Gradienten kann man also nicht mit einer Diffusionsbehinderung erklären (STEGEMANN 1966). SEVERINGHAUS und STUPFEL (1957) sehen als Ursache für eine bestehende AaD_{CO2} eine Ventilation nicht mehr durchbluteter Alveolargebiete an. STEGEMANN und HEINRICH (1966) fanden entgegen den Ergebnissen von FRUHMANN (1963), daß durch Hyperventilation Differenzen bis zu 10 Torr zwischen arteriellem und endexspiratorischem CO_2-Druck auftreten können. STEGEMANN (1966) konnte außerdem im Mensch-

und Tierversuch zeigen, daß immer eine positive arterio-end-exspiratorische CO_2-Differenz vorhanden war, die umso größer war, je niedriger p_{aCO2} war. Beim Menschen betrug sie bei einem p_{aCO2} von 30 Torr etwa 4 Torr, wurde mit zunehmendem p_{aCO2} kleiner und erreichte bei 52 Torr Null. Bei Tieren zeigte sich die gleiche Tendenz, jedoch waren die absoluten Werte kleiner. Carboanhydrasehemmer (Diamox) können eine beträchtliche AaD_{CO2} erzeugen durch Verzögerung der Dissoziation von CO_2 im Erythrocyten (TOMASHEFSKI u.a. 1953 u. 1954). CAIN (1962b) konnte bei Hunden nach iv. Injektion von Diamox (50 mg/kg) eine AaD_{CO2} von 26 mm Hg erzeugen. SEVERINGHAUS und STUPFEL (1957) fanden nach Luftembolie in der Lunge einen Anstieg der AaD_{CO2} auf 30 mm Hg oder mehr, STEIN u.a. (1961) nach Lungenembolie durch autologe Thromben eine Zunahme auf 13,6 mm Hg, die sie auf eine Zunahme der Totraumventilation zurückführen.

Da die CO_2-Druckdifferenzen zwischen arteriellem und venösem Blut viel geringer sind als die O_2-Druckdifferenzen und venöse Beimischungen deshalb in viel geringerem Maße den CO_2-Druck im arteriellen Blut beeinflussen (LOESCHCKE 1954), macht sich eine durch Kurzschluß bedingte AaD_{CO2}-Komponente erst bei Shuntvolumina von über 20 % des HZV bemerkbar (LOESCHCKE 1954). RILEY u.a. (1946), LOESCHCKE (1954), REICHEL (1960), ULMER (1960), MÜRTZ (1961) und FRUHMANN (1963) geben an, daß beim gesunden normalen Menschen praktisch keine AaD_{CO2} bestehe, SEVERINGHAUS u.a. (1957) fanden 0,9 Torr als Mittelwert bei 10 wachen Menschen, bei Hyperoxieatmung 3,6 Torr, LENFANT (1963) gibt einen Gradienten von 4-5 mm Hg an, SEVERINGHAUS und STUPFEL (1957) beim wachen Hund 3 mm Hg, COLLIER und MEAD (1964) beim narkotisierten Hund 1,3 ± 1,3 mm Hg, STEIN u.a. (1961) 3,6 mm Hg und CAIN (1962b) 6 mm Hg. Bei unserer Beatmungsserie lag der AaD_{CO2}-Wert im Mittel bei 5,3 Torr, womit wir im Bereich der in der Literatur angegebenen Werte beim narkotisierten Hund liegen.

Der von uns angenommene Zusammenhang der einzelnen Größen läßt sich zusammenfassend folgendermaßen interpretieren: Acidose durch Narkose und Infusion, durch Acidose und positive Druckbeatmung HZV-Verminderung, dadurch und durch die Acidose

AVD_{O2}-Vergrößerung, durch HZV-Verminderung Störungen des Belüftungs-Durchblutungsverhältnisses, dadurch Auftreten bzw. Vergrößerung von AaD_{CO2} und AaD_{O2}, Shunt und AaD_{O2}-Änderungen bei Hyperoxieatmung durch Atelektasenbildung in der Lunge, Shuntverkleinerung durch HZV-Abnahme, durch AVD_{O2}-Vergrößerung Zunahme der AaD_{O2}.

Wenn wir nun die von uns erhobenen Befunde bei den Fett- und Laevuloseinfusionsserien untereinander und mit den in der Literatur bei narkotisierten Hunden angegebenen Werten vergleichen, so können wir keine wesentlichen Abweichungen unserer Fettinfusionsergebnisse von den Kontrollergebnissen feststellen und auch keine Differenzen zu den Werten anderer Autoren finden, die bei andersartigen Untersuchungen gefunden wurden. Die von uns beobachteten Meßwerte liegen also alle im Rahmen der Störungen, die durch exogene Faktoren wie Narkose und unphysiologische Lagerung u.a. erwartet werden müssen. Es besteht demnach nirgends ein zwingender Grund, einen störenden Einfluß der iv. Fettverabfolgung auf den pulmonalen Gasaustausch anzunehmen. Die histologische Untersuchung der Lungenschnitte unserer fettinfundierten Hunde (Priv.Doz. Dr. Hupe) zeigt auch keine Zeichen einer pulmonalen Fettembolie; es findet sich nur intravasales Fett und häufig eine Verfettung der Histiozyten und Alveolarepithelien. Derartige histologische Befunde wurden im Zusammenhang mit anderen Untersuchungen bereits von anderen Autoren gefunden (GIGON u.a. 1966, HORISBERGER 1966).

Einschränkend muß zu unseren Ergebnissen gesagt werden, daß es bei der Vielfalt der durch die Narkose bedingten Einflüsse auf den pulmonalen Gasaustausch schwierig ist, eventuelle Störungen durch die zu prüfende Fettinfusionstherapie abzugrenzen. Es wäre deshalb ideal, wenn man die Versuche an wachen Tieren durchführen könnte, was bei unseren technischen Gegebenheiten aber nicht möglich war.

5. Zusammenfassung

15 narkotisierte Hunde wurden in 12 Spontanatmungsversuchen und in 13 Beatmungsversuchen mit einer intravenösen Fettemulsion (Intralipid 10 %) oder im Kontrollversuch mit isotonischer Laevulose infundiert. Dabei wurden unter Luft- und Hyperoxieatmung jeweils vor und nach der Infusion verschiedene Gas- und Blutgaswerte gemessen und die für den pulmonalen Gasaustausch wichtigsten Größen berechnet. Die bei unserer Versuchsanordnung beobachteten Abweichungen dieser Parameter vom Normalen müssen hauptsächlich auf die allgemeinen Versuchsbedingungen zurückgeführt werden, eine spezielle Beeinflussung des Lungengasaustausches durch die Fettinfusion kann nicht nachgewiesen werden. Histologisch wurden keine Zeichen einer Fettembolisierung der Lungenkapillaren gefunden. Aus der Mehrzahl unserer Versuchsergebnisse läßt sich folgender pathophysiologischer Zusammenhang konstruieren: Acidose infolge Narkose und Infusion, durch die Acidose und die positive Druckbeatmung Verminderung des Herzzeitvolumens, durch die HZV-Verminderung und die Acidose Vergrößerung der arterio-venösen Sauerstoffgehaltsdifferenz, durch Atelektasenbildung in der Lunge und durch Abnahme des Herzzeitvolumens Störungen des Belüftungs-Durchblutungsverhältnisses, dadurch Auftreten bzw. Vergrößerung von alveolar-arteriellen Sauerstoff- und Kohlensäuredruckdifferenzen, durch Atelektasenbildung in der Lunge Vergrößerung bzw. Änderung des intrapulmonalen Kurzschlußblutvolumens, durch AVD_{O2}-Vergrößerung Zunahme der AaD_{O2}, besonders bei Hyperoxie.

Literaturverzeichnis

1. Adamson, K. jr., S.S. Daniel, G. Gandy and L.S. James: Influence of temperature on blood pH of the human adult and newborn. J. Appl. Physiol. 19, 897 (1964).

2. Albers, C., W. Brendel, A. Hardewig und W. Usinger: Der intrapulmonale Gasaustausch in tiefer Hypothermie. Pflügers Arch. 266, 394 (1958).

3. Andrus, W.D.: Observations on the cardiorespiratory physiology following the collapse of one lung by bronchial ligation. Arch. Surg. 10, 506 (1925).

4. Aviado, D.M.: Effects of acute atelectasis on lobar blood flow. Am. J. Physiol. 198, 349 (1960).

5. Ayres, S.M., A. Criscitiello and E. Grabovsky: Components of alveolar-arterial O_2 difference in normal man. J. Appl. Physiol. 19, 43 (1964).

6. Bartels, H.: Neuere Anschauungen über den Vorgang des Gasaustausches in der Lunge. Verh. d. Deutsch. Ges. f. inn. Med., 62. Kongreß 1956.

7. Bartels, H., R. Beer, E. Fleischer, H.J. Hoffheinz, J. Krall, G. Rodewald, J. Wenner und I. Witt: Bestimmung von Kurzschlußdurchblutung und Diffusionskapazität der Lunge bei Gesunden und Lungenkranken. Pflügers Arch. 261, 99-132 (1955a).

8. Bartels, H., R. Beer, H.-P. Koepchen, J. Wenner und I. Witt: Messung der alveolär-arteriellen O_2-Druckdifferenz mit verschiedenen Methoden am Menschen bei Ruhe und Arbeit. Pflügers Arch. 261, 133-151 (1955b).

9. Bartels, H., R. Beer, M. Mochizuki und G. Rodewald: Hyperoxiepegel und Berechnung der Kurzschlußdurchblutung der Lunge. Z. f. d. ges. exper. Med. 126, 582-586 (1956).

10. Bartels, H., K. Betke, P. Hilpert, G. Niemeyer und K. Riegel: Die sogenannte Standard-O_2-Dissoziationskurve des gesunden erwachsenen Menschen. Pflügers Arch. 272, 372 (1961).

11. Bartels, H., E. Bücherl, C.W. Hertz, G. Rodewald und M. Schwab: Lungenfunktionsprüfungen. Methoden und Beispiele klinischer Anwendung. Springer-Verlag Berlin-Göttingen-Heidelberg, 1959.

12. Bartels, H. und H. Harms: Sauerstoffdissoziationskurven des Blutes von Säugetieren (Mensch, Kaninchen, Meerschweinchen, Hund, Katze, Schwein, Rind und Schaf). Pflügers Arch. 268, 334-365 (1959).

13. Bartels, H., H.-P. Koepchen, I. Lühning, M. Mochizuki und I. Witt: Die alveolär-arterielle O_2-Druckdifferenz bei Ruhe und Arbeit unter Hyperoxie (50% O_2). Pflügers Arch. 261, 535-542 (1955c).

14. Bartels, H. und G. Rodewald: Der arterielle Sauerstoffdruck, die alveolär-arterielle Sauerstoffdruckdifferenz und weitere atmungsphysiologische Daten gesunder Männer. Pflügers Arch. 256, 113-135 (1952).

15. Bartels, H. und G. Rodewald: Die alveolär-arterielle Sauerstoffdruckdifferenz und das Problem des Gasaustausches in der menschlichen Lunge. Pflügers Arch. 258, 163 (1953).

16. Baue, A.E., G. Hermann, R.S. Shaw: Study of bank blood toxicity. Surg. Gynec. Obstet. 113, 40 (1961).

17. Bender, E.: Bestimmungen des Fettsäuregehaltes im Blut vor und nach Lungenpassage. Z. f. d. ges. exp. Med. 127, 241 (1956).

18. Bendixen, H.H. B. Bullwinkel, J. Hedley-Whyte and M.B. Laver: Atelectasis and shunting during spontaneous ventilation in anesthetized patients. Anesthesiology 25, 297 (1964).

19. Bendixen, H.H., J. Hedley-Whyte, B. Chir and M.B. Laver: Impaired oxygenation in surgical patients during general anesthesia with controlled ventilation. A concept of atelectasis. New Engl. J. Med. 269, 991 (1963).

20. Berggren, S.M.: The oxygen deficit of arterial blood caused by non-ventilating parts of the lung. Acta Physiol. Scand. 4, Suppl. 11, 1 (1942).

21. Bergman, N.A.: Effect of different pressure breathing patterns on alveolar-arterial gradients in dogs. J. Appl. Physiol 18, 1049 (1963).

22. Björkman, S.: Bronchospirometrie. Eine klinische Methode, die Funktion der menschlichen Lungen getrennt und gleichzeitig zu untersuchen. Acta Med. Scand., Suppl. 56 (1934).

23. Bjure und Laurell,1927, cit. nach Mattson, S.B. and E. Carlens, 1955

24. Bradley, A.F., M. Stupfel and J.W. Severinghaus: Effect of temperature on p_{CO2} and p_{O2} of blood in vitro. J. Appl. Physiol. 9, 201 (1956).

25. Briscoe, W.A.: Comparison between alveolo arterial gradient predicted from mixing studies and the observed gradient. J. Appl. Physiol. 14, 299 (1959).

26. Bryan, A.C., L.G. Bentivoglio, F. Beerel, H. MacLeish, A. Zidulka and D.V. Bates: Factors affecting regional distribution of ventilation and perfusion in the lung. J. Appl. Physiol. 19. 395 (1964).

27. Bücherl, E.S.: Komplikationen von seiten der Lunge nach extracorporaler Zirkulation. Thoraxchir. 9, 58 (1961).

28. Bunker, J.P.: Metabolic acidosis during anesthesia and surgery. Anesthesiology 23, 107 (1962).

29. Burnum, J.F., J.B. Hickam and H.D. McIntosh: The effect of hypocapnia on arterial blood pressure. Circulation 9, 89 (1954)

30. Cain, S.M.: Effects of fat emulsion on O_2 transport and alveolar-arterial gas tensions. J. Appl. Physiol. 17(2), 263 (1962a).

31. Cain, S.M.: Additive effects of acetazolamide and fat emulsion on alveolar-arterial p_{CO2} difference. J. Appl. Physiol. 17(4), 622 (1962b).

32. Campbell, E.J.M., J.F. Nunn and B.W. Peckett: A comparison of artificial ventilation and spontaneous respiration with particular reference to ventilation-bloodflow relationships. Brit. J. Anaesth. 30. 166 (1958).

33. Canfield, R.E. and H. Rahn: Arterial-alveolar N_2 gas pressure differences due to ventilation-perfusion variations. J. Appl. Physiol. 10, 165 (1957).

34. Carson, S.A.A., G.E. Chorley, F.N. Hamilton, D.C. Lee and L.E. Morris: Variation in cardiac output with acid-base changes in the anesthetized dog. J. Appl. Physiol. 20, 948 (1965).

35. Clark, L.C.: Monitor and control of blood and tissue oxygen tension. Tr. Soc. for Art. Int. Organs 2, 41 (1956).

36. Cole, R.B.,and J.M. Bishop: Effect of varying inspired O_2 tension on alveolar-arterial O_2 tension difference in man. J. Appl. Physiol 18, 1043 (1963).

37. Collier, C.R. and J. Mead: Pulmonary exchange as related to altered pulmonary mechanics in anesthetized dogs. J. Appl. Physiol 19, 659 (1964).

38. Comroe, J.H.jr., R.E. Forster, A.B. Dubois, W.A. Briscoe und E. Carlsen: Die Lunge. Klinische Physiologie und Lungenfunktionsprüfungen. F.K. Schattauer-Verlag Stuttgart 1964.

39. Coryllos, P.N. and G.L. Birnbaum: The circulation in the compressed, atelectatic and pneumonic lung. Arch. Surg. 19, 1346 (1929).

40. Cullen, C.F. and R.L. Swank: Intravascular aggregation and adhesiveness of the blood elements associated with alimentary lipemia and injections of large molecular substances. Circulation 9, 335 (1954).

41. Dill, D.B., H.T. Edwards and W.V. Consolazio: Blood as a physicochemical system. XI. Man at rest. J. Biol. Chem. 118, 635 (1937).

42. Dill, D.B., H.T. Edwards, M. Florkin and R.W. Campbell: Properties of dog blood. J. Biol. Chem. 95, 143 (1932).

43. Elder, J.D., S.M. Nagano, D.W. Eastwood and D. Harnagel: Circulatory changes associated with thiopental anesthesia in man. Anesthesiology 16, 394 (1955).

44. Farhi, L.E. and H. Rahn: A theoretical analysis of the alveolar-arterial O_2 difference with special reference to the distribution effect. J. Appl. Physiol 7, 699 (1955).

45. Fieldman, E.J., R.W. Ridley and E.H. Wood: Hemodynamic studies during thiopental sodium and nitrous oxide anesthesia in humans. Anesthesiology 16, 473 (1955).

46. Finley, T.N., C. Lenfant, P. Haab, J. Piiper and H. Rahn: Venous admixture in the pulmonary circulation of anesthetized dogs. J. Appl. Physiol. 15, 418 (1960).

47. Frayser, R.: In vivo observations on the pulmonary circulation and blood oxygen saturation in cats following intravenous infusion of 15 per cent cottonseed oil emulsion. Angiologie 15, 192 (1964).

48. Fruhmann, G.: Rapport du gradient artério-alvéolaire de p_{CO2} avec le débit du shunt intrapulmonaire, avec la p_{CO2} artérielle et avec l'espace mort alvéolaire. Poumon coeur 19, 1363 (1963).

49. Frumin, M.J., N.A. Bergman, D.A. Holaday, H. Rackow and E. Salanitre: Alveolar-arterial O_2 differences during artificial respiration in man. J. Appl. Physiol. 14, 694 (1959).

50. Documenta Geigy: Wissenschaftliche Tabellen 1955. Herausgeber: J.R. Geigy A.G.

51. Gigon, J.P., F. Enderlin und S. Scheidegger: Über das Schicksal infundierter Fettemulsionen in der menschlichen Lunge. Schweiz. med. Wschr. 96, 71-75 (1966).

52. Gleichmann, U. und D.W. Lübbers: Die Messung des Sauerstoffdruckes in Gasen und Flüssigkeiten mit der Pt-Elektrode unter besonderer Berücksichtigung der Messung im Blut. Pflügers Arch. 271, 431 (1960).

53. Greishheimer, E.M., D.W. Ellis, H.N. Baier, G.C. Ring, L. Makarenko and J. Graziano: Cardiac output by cuvette oxymeter under pentothal. Am. J. Physiol. 175, 171 (1953).

54. Haab, P., G. Duc, R. Stucki et J. Piiper: Les échanges gazeux en hypoxie et la capacité de diffusion pour l'oxygène chez le chien narcotisé. Helv. Physiol. Acta 22, 203-227 (1964).

55. Haab, P., and J. Piiper: Positive pressure breathing and the alveolar-arterial O_2 difference in anesthetized dogs. WADC Technical Report 60, 108 (1960).

56. Haab, P ., R. Stucki, G. Duc et J. Piiper: La différence alvéolo-artérielle de tension de gaz carbonique chez le chien. Poumon coeur 19, 1279 (1963).

57. Handbook of Chemistry and Physics. Chemical Rubber Publishing Co., Cleveland 1937.

58. Hedley-Whyte, J. and M.B. Laver: O_2-solubility in blood and temperature correction factors for p_{O2}. J. Appl. Physiol. 19, 901 (1964).

59. Hedley-Whyte, J., M.B. Laver and H.H. Bendixen: Effect of changes in tidal ventilation on physiologic shunting. Am.J. Physiol. 206, 891 (1964).

60. Hill, T.R., T.N. Finley, J.H. Takamura, M. Orallo and J.J. Bonica: The Effect of inflation pressure in the contralateral lung on blood flow through an atelectatic lung in the dog. Fed. Proc. 21, 108 (1962).

61. Holt, J.P.: The effect of positive and negative intrathoracic pressure on cardiac output and venous pressure in the dog. Am. J. Physiol 142, 594 (1944).

62. Hoppe, G.: Untersuchungen zur Frage des Fettstoffwechsels in der Lunge. Z. f. d. ges. exp. Med. 89, 97 (1933).

63. Horisberger, B.: Schwere pulmonale und cerebrale Zirkulationsstörungen nach hochdosierter parenteraler Zufuhr einer Fettemulsion. Schweiz. med. Wschr. 96, 1065-1069 (1966).

64. Johnson, S.R.: Effect of some anaesthetic agents on circulation in man: with special reference to significance of pulmonary blood volume for circulatory regulation. Acta Chir. Scand, Suppl. 158, 1 (1951).

65. Kappey, F., P. Thiele und C. Albers: Der Einfluß der Wärmetachypnoe des Hundes auf die alveolär-arterielle O_2-Spannungsdifferenz (AaD). Pflügers Arch. 278, 250-261 (1963).

66. Kittle, C.F., H. Aoki, E.B. Brown jr.: The role of pH and CO_2 in the distribution of blood flow. Surgery 57, 139 (1965).

67. Kluge, A. und H. Schmidt: Zur Bedeutung der Lunge als Fettdepot. Klin. Wschr. 36, 1138 (1958).

68. Köszeg, F.: Über die Verteilung der Fette im Organismus. Arch. exp. Path. u. Pharm. 101, 305 (1924).

69. Kovach, J.C., P. Paulos and C. Arabadjis: Gas volume correction table for cardiopulmonary laboratories. J. Thorac. Surg. 29, 552 (1955).

70. Kreuzer, F., S.M. Tenney, D.C. Andresen, B.F. Schreiner, R.E. Nye jr., J.C. Mithoefer, H. Valtin and A. Naitove: Alveolar-arterial oxygen gradient in the dog at altitude. J. Appl. Physiol. 15, 796 (1960).

71. Kreuzer, F., S.M. Tenney, J.C. Mithoefer and J. Remmers: Alveolar-arterial oxygen gradient in Andean natives at high altitude. J. Appl. Physiol. 19, 13 (1964).

72. Lenfant, C.: Measurement of ventilation / perfusion distribution with alveolar-arterial differences. J. Appl. Physiol. 18, 1090 (1963).

73. Lenfant, C. and B.J. Howell: Cardiovascular adjustments in dogs during continuous pressure breathing. J. Appl. Physiol. 15, 425 (1960).

74. Lerner, S.R., I.L. Chaikoff and C. Entenman: A Fat Emulsion for Intravenous Feeding. Proc. Soc. Exper. Biol. 70, 388-391 (1949).

75. Lilienthal, J.L. jr., R.L. Riley, D.D. Proemmel and R.E. Franke: An experimental analysis in man of the oxygen pressure gradient from alveolar air to arterial blood during rest and exercise at sea level and at altitude. Am.J. Physiol. 147, 199 (1946).

76. Linde. L.M., D.H. Simmons and E.L. Ellmann: Pulmonary hemodynamics during positive-pressure breathing. J. Appl. Physiol. 16, 644 (1961).

77. Linde, L.M., D.H. Simmons, B.J. Shapiro and S. Goldberg: Pulmonary and systemic hemodynamics of passively hyperventilated dogs. J. Appl. Physiol. 19, 928 (1964).

78. Lochner, W. und E. Witzleb: Lungen und kleiner Kreislauf. Bad Oeynhausener Gespräche I 19.-21. Oktober 1956. Springer Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1957.

79. Loeschcke, H.H.: Über den Gasaustausch in der Lunge. Klin. Wschr. 32, 145 (1954).

80. Mansfeld, G.: Über Emulsionstherapie. I. Mitteilung. Die physiologischen Grundlagen einer neuen Methode der Arzneibehandlung. Wien. klin. Wschr. 31, 775 (1918).

81. Markowitz, C. and F.C. Mann: The role of the lung in the metabolism of fat. Am. J. Physiol. 93, 521 (1930).

82. Mattson, S.B. and E. Carlens: Lobar ventilation and oxygen uptake in man. Influence of body position. J. Thorac. Surg. 30, 676 (1955).

83. McGregor, M., R.E. Donevan and N.M. Anderson: Influence of carbon dioxide and hyperventilation on cardiac output in man. J. Appl. Physiol. 17, 933 (1962).

84. McKibbin, J.M., A. Pope, S. Thayer, R.M. Ferry jr., and F.J. Stare: Parenteral nutrition. I. Studies on fat emulsions for intravenous alimentation. J. of Lab. and Clin. Med. 30, 488 (1945).

85. Mead. J. and C. Collier: Relation of volume history of lungs to respiratory mechanics in anesthetized dogs. J. Appl. Physiol. 14, 669 (1959).

86. Mürtz, R.: Zur Bestimmung des effektiven alveolaren CO_2-Druckes bei Kurzschlußdurchblutung. Klin. Wschr. 39, 867 (1961).

87. Nash, G.B., F. Davis and R.A. Woodbury: Cardiovascular effects of anesthetic doses of pentobarbital sodium. Am. J. Physiol. 185, 107 (1956).

88. Nunn, J.F., N.A. Bergman, A. Bunatyan, and A.J. Coleman: Temperature coefficients for p_{CO2} and p_{O2} of blood in vitro. J. Appl. Physiol 20, 23 (1965a).

89. Nunn, J.F., N.A. Bergman and A.J. Coleman: Factors influencing the arterial oxygen tension during anaesthesia with artificial ventilation. Brit. J. Anaesth. 37, 898 (1965b).

90. Pappenheimer, J.R.: Oxygen dissociation curve for human blood at 37°C. Handbook of Respiratory Data in Aviation, Washington, D.C., 1944.

91. Pappenheimer, J.R., A.P. Fishman and L.M. Borrero: New experimental methods for determination of effective alveolar gas composition and respiratory dead space in the anesthetized dog and in man. J. Appl. Physiol. 4, 855 (1952).

92. Peters, R.M. and A. Ross: The effects of atelectasis on pulmonary blood flow in the dog. J. thoracic. Surg. 24, 389 (1952).

93. Piiper, J.: Unequal distribution of pulmonary diffusing capacity and the alveolar-arterial p_{O2} differences:theory. J. Appl. Physiol. 16, 493 (1961).

94. Piiper, J.: Die alveolär-arterielle O_2-Druckangleichung in Hypoeroxie an der isolierten Hundelunge. Pflügers Arch. 275, 215 (1962).

95. Piiper, J.,P. Cerretelli und R. Schorer: Alveolarer Gasaustausch bei vergrößertem Herzzeitvolumen am narkotisierten Hund in Hypoxie. Pflügers Arch. 276, 525 (1963).

96. Piiper, J., P. Haab and H. Rahn: Unequal distribution of pulmonary diffusing capacity in the anesthetized dog. J. Appl. Physiol. 16, 499 (1960).

97. Price, H.L. and M. Helrich: Effect of cyclopropane, diethylether, nitrousoxide, thiopental, and hydrogenion concentration on myocardial function of dog heart-lung preparation. J. Pharmacol. Exp. Ther. 115, 206 (1955).

98. Rahn, H. and W.O. Fenn: The oxygen-carbon dioxide diagram. WADC technical report 53, 255, Ohio 1953.

99. Rahn, H. and W.O. Fenn: A graphical analysis of the respiratory gas exchange. The O_2-CO_2 diagram. The American Physiological Society, 1955, fourth printing Washington, D.C., 1962.

100. Rahn, H., P. Sadoul, L.E. Farhi and J. Shapiro: Distribution of ventilation and perfusion in the lobes of the dog's lung in the supine and erect position. J. Appl. Physiol. 8, 417 (1956).

101. Rehder, K.: Über den Einfluß von Lagerung und Thorakotomie auf die Verteilung von Gas und Blut in der Hundelunge während künstlicher Beatmung mit intermittierendem positivem Druck. Thoraxchir. 11, 570 (1964).

102. Reichel, G.: Relations entre p_{CO2} expiratoire alvéolaire et p_{CO2} artérielle chez le sujet normal. Poumon coeur 16, 881 (1960).

103. Reichel, G. und H.P. Harrfeldt: Untersuchungen über die Art der durch Narkose bedingten Gasaustauschstörungen der Lunge. Der Anaesthesist 11, 231 (1962).

104. Richardson, D.W., A.J. Wassermann and J.L. Potterson,jr.: General and regional circulatory responses to change in blood pH and carbon dioxide tension. J. Clin. Invest. 40, 31 (1961).

105. Riley, R.L. and A. Cournand: "Ideal" alveolar air and the analysis of ventilation-perfusion relationships in the lungs. J. Appl. Physiol. 1, 825 (1949).

106. Riley, R.L. and A. Cournand: Analysis of factors affecting partial pressures of oxygen and carbon dioxide in gas and blood of lungs: Theory. J. Appl. Physiol. 4, 77 (1951).

107. Riley, R.L., J.L. Lilienthal jr., D.D. Proemmel and R.E. Franke: On the determination of the physiologically effective pressures of oxygen and carbon dioxide in alveolar air. Am. J. Physiol. 147, 191 (1946).

108. Rodewald, G., in: Lochner, W. und E. Witzleb: Lungen und kleiner Kreislauf. Bad Oeynhausener Gespräche I 19.-21. Oktober 1956. Springer Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1957.

109. Rodewald, G., H. Bartels, R. Beer, E. Fleischer, H.-J. Hoffheinz, J. Krall, J. Wenner und I. Witt: Bestimmung von Kurzschlußdurchblutung und Diffusionskapazität der Lunge bei Lungenkranken. Z. f. d. ges. exper. Med. 126, 565-581 (1956).

110. Roger, G.H. und L. Binet: La fonction lipolytique du poumon. Bull. de l'Acad. de Méd. 86, 129 (1921).

111. Roger, G.H. und L. Binet: Recherches sur la physiologie du poumon. Rev. de med. 42, 1 (1925).

112. Rosenthal, T.B.: Effect of temperature on the pH of blood and plasma in vitro. J. Biol. Chem. 173, 25 (1948).

113. Sackur, P.: Arch. Pathol. Anat. Physiol. 150, 151 (1897), zit. nach Hedley-Whyte, Am. J. Physiol. 206, 891 (1964).

114. Severinghaus, J.W.: Blutgas-Rechenstab. Radiometer A/S, Kopenhagen.

115. Severinghaus, J.W. and M.A.Stupfel: Alveolar dead space as an index of distribution of blood flow in pulmonary capillaries. J. Appl. Physiol. 10, 335 (1957).

116. Severinghaus, J.W., M.A. Stupfel and A.F. Bradley: Alveolar dead space and arterial to end-tidal carbon dioxide differences during hypothermia in dog and man. J. Appl. Physiol. 10, 349 (1957).

117. Shafiroff, B.G.P., J.H. Mulholland, C. Tui, E. Roth and H.C. Baron: The intravenous administration of a combined fat emulsion into surgical patients. Surg., Gynec., Obst. 89, 398(1949).

118. Shapiro, B.J., D.H. Simmons and L.M. Linde: Pulmonary hemodynamics in acute metabolic acidosis. Fed. Proc. 21, 109 (1962).

119. Shires, G.T. and J. Holman: Dilution acidosis. Ann. Intern. Med. 28, 557 (1948).

120. Siggaard Andersen, O.: The pH-log p_{CO2} blood acid-base nomogram revised. Scand. J. Clin and Lab. Invest. 14, 598 (1962).

121. Siggaard Andersen, O.: The acid-base status of the blood. 2. Aufl., Munksgaard, Copenhagen 1964.

122. Siggaard Andersen, O. and K. Engel: A new acid-base nomogram. An improved method for the calculation of the relevant blood acid-base data. Scand. J. Clin. Lab. Invest. 12, 177 (1960).

123. Siggaard Andersen, O., K. Engel, K. Jørgensen and P. Astrup: A micro method for determination of pH, carbon dioxide tension, base excess and standard bicarbonate in capillary blood. Scand. J. Clin. Lab. Invest. 12, 172 (1960).

124. Sommerkamp, H. und K. Bomke: Zur Analyse des intracellulären Säure-Basengleichgewichts im Erythrocyten. Klin. Wschr. 42, 392 (1964).

125. Suskind, M.: Alveolar-arterial O_2 and CO_2 differences in the dog breathing air and low O_2 mixtures. Am. J. Physiol. 177, 227 (1954).

126. Sykes, M.K., W.E. Young and B.E. Robinson: Oxygenation during anaesthesia with controlled ventilation. Brit. J. Anaesth. 37, 314 (1965).

127. Schorer, R. und J. Piiper: Herzzeitvolumen, venöse Beimischung und Atemtoträume bei Veränderungen des mittleren intrapulmonalen Druckes am künstlich beatmeten Hund. Pflügers Arch. 277, 404 (1963).

128. Schrade, W., R. Biegler und G. Becker: Über die Beteiligung der Lunge am Fettstoffwechsel. Z. f. d. ges. exp. Med. 126, 125 (1955).

129. Stark, D.C. and H. Smith: Pulmonary vascular changes during anaesthesia. Brit. J. Anaesth. 32, 460 (1960).

130. Stegemann, J.: Die Beziehung zwischen arteriellem und endexspiratorischem Kohlendioxyddruck bei künstlicher Beatmung, bei Ruhe und bei verschiedenen Leistungsstufen. Pflügers Arch. 292, 140 (1966).

131. Stegemann, J. und K.W. Heinrich: Die Beziehung zwischen der funktionellen Totraumventilation, der Atemform und der CO_2-Abgabe beim ruhenden und arbeitenden Menschen. Int. Z. angew. Physiol. 23, 53 (1966).

132. Stein, M., C.E. Forkner jr., E.D. Robin and S. Wessler: Gas exchange after autologous pulmonary embolism in dogs. J. Appl. Physiol. 16, 488-492 (1961).

133. Stewart, J.D. and G.M. Rourke: The effects of large intravenous infusions on body fluid. J. Clin. Invest. 21, 197 (1942).

134. Stutman, L.J., F.H. Kriewaldt, V. Doerr and M. George: Effect of lipemia on arterial oxygen at high altitude. J. Appl. Physiol. 14, 894 (1959).

135. Talbott, G.D. and R. Frayser: Hyperlipidaemia: a cause of decreased oxygen saturation. Nature 200, 684 (1963).

136. Tomashefski, J.F., H.I. Chinn and R.T. Clark jr.: Effect of carbonic anhydrase inhibition on respiration. Am. J. Physiol. 177, 451 (1954).

137. Tomashefski, J.F., R.T. Clark jr. and H.I. Chinn: Effect of a carbonic anhydrase inhibitor (Diamox) on respiratory gas transport. Fed. Proc. 12, 144 (1953).

138. Ulmer, W.T.: Le gradient de pression de CO_2 expiratoire alvéolaire et de CO_2 artériel chez les insuffisants respiratoires. Poumon coeur 16, 911 (1960).

139. Van Slyke, D.D., J. Sendroy jr. and S.H. Liu: Manometric analysis of gas mixtures. III. Manometric determination of carbon dioxide tension and pHs of blood. J. Biol. Chem. 95, 547 (1932).

140. Velasquez, T. and L.E. Farhi: Effect of negative pressure breathing on lung mechanics and venous admixture. J. Appl. Physiol. 19, 665 (1964).

141. West, J.B.: The effect of uneven blood flow in the lung on regional gas exchange. Med. Thorac. 19, 392 (1962a).

142. West, J.B.: Topographical differences in gas exchange in the lung. Fed. Proc. 21, 441 (1962b).

143. West, J.B.: Regional differences in gas exchange in the lung of erect man. J. Appl. Physiol. 17, 893 (1962c).

144. West, J.B.: Distribution of blood and gas in lungs. Phys. Med. Biol. 11, 357 (1966).

145. Whittenberger, J.L., M. McGregor, E. Berglund and H.G. Borst: Influence of state of inflation of the lung on pulmonary vascular resistance. J. Appl. Physiol. 15, 878 (1960).

146. Williams, M.H. jr.: Alveolar-arterial oxygen pressure gradient in normal dogs. Am. J. Physiol. 173, 77 (1953).

147. Winters, R.W., P.R. Scaglione, G.G. Nahas and M. Verosky: The mechanism of acidosis produced by hyperosmotic infusions. J. Clin. Invest. 43, 647 (1964).

Danksagung

Herrn Prof. Dr. Schwaiger danke ich für die Überlassung eines Arbeitsplatzes im Lungenlabor der Chirurg. Universitätsklinik Marburg und für die freundliche Übernahme des Correferates.

Herrn Priv.Doz. Dr. Sommerkamp danke ich für die Anleitung und Hilfe beim experimentellen Teil der Arbeit, für die stete Bereitschaft zur sachlichen Diskussion während der Versuche, für hilfreiche Hinweise und Ratschläge bei der Abfassung der Arbeit sowie für die Übernahme der Vorkorrektur und des Hauptreferates.

Den medizinisch-technischen Assistentinnen Frau Sommerkamp und Fräulein Messerschmidt danke ich für die freundliche Unterstützung bei der Erlernung der experimentellen Methoden sowie für die bereitwillige Mithilfe bei der Durchführung der Versuche.

Dem Tierpfleger, Herrn Greif, bin ich für die Hilfe bei der Vorbereitung und Versorgung der Hunde während der Experimente ebenfalls zu Dank verpflichtet.

Lebenslauf

Am 10. April 1942 wurde ich, Werner Hans Heinrich Giesübel, als Sohn des Verwaltungsbeamten Hans Giesübel und dessen Ehefrau Frieda, geb. Blinzig, in Oberkirch, Baden, geboren. Nach vier Jahren Volksschulbesuch in Oberkirch trat ich in das Progymnasium Oberkirch über. Die Oberstufe absolvierte ich am Schiller-Gymnasium in Offenburg, Baden, wo ich am 25. März 1961 die Reifeprüfung bestand. Danach studierte ich an der Universität Heidelberg ein Semester Philologie; im zweiten Semester begann ich, ebenfalls in Heidelberg, mit dem Studium der Medizin. Die naturwissenschaftliche Vorprüfung bestand ich am 12. Oktober 1962, die ärztliche Vorprüfung am 12. April 1964, beide in Heidelberg. Während der ersten beiden klinischen Semester war ich an der Universität Innsbruck, im dritten klinischen Semester wiederum an der Universität Heidelberg immatrikuliert. Die vier folgenden Semester studierte ich an der Universität Marburg, während zwei weiterer Urlaubssemester stellte ich meine begonnene Dissertation fertig. Am 16. Dezember 1968 bestand ich an der Universität Marburg das medizinische Staatsexamen.

Werner Giesübel

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren und Dozenten:

in Heidelberg: Altmann, Appel, Bingel, Brauss, Dietzel, Doerr, Duspiva, Ferner, Goerttler, Hardegg, Haxel, Hofmann, Kantner, Kindler, Kutscher, Mayer, Reinbach, Schäfer, Schettler, Schipperges, Schwab, Seybold, Sitte, Taugner, Trautwein, Ule, Vogel, Wendt;

in Innsbruck: Baumgartner, Benger, Braunsteiner, Ganner, Halhuber, Heinz, Hörbst, Holzer, Huber, Inama, Konrad, Konzett, Lang, Platzgummer, Rößler, Ruckensteiner, Scharfetter, Scheminzky, Schinzel, Tapfer, Wense, Wunderer;

in Marburg: Berendes, Bommer, Braun-Falco, Buchholz, Doelle, Exner, Gedigk, Hamm, Hardewig, Hettler, Knauf, Linneweh, Löhr, Mann, du Mesnil, Petzold, Pots, Rodeck, Rohen, Rosenthal, Sauer, Schiff, Schleyer, Schwaiger, Siegert, Siess, Spiegelberg, Staib, Streicher, Strohmeyer.